

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 11 月 6 日 (06.11.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/091213 A1(51) 国際特許分類: C07D 209/42, 401/12, 403/12, 405/12,
409/12, 417/12, 495/04, A61K 31/404, 31/407, 31/427,
31/4439, 31/497, 31/506, A61P 3/04, 3/10, 43/00丸山 龍也 (MARUYAMA, Tatsuya) [JP/JP]; 〒305-8585
茨城県 つくば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会
社内 Ibaraki (JP). 百瀬 和浩 (MOMOSE, Kazuhiro)
[JP/JP]; 〒305-8585 茨城県 つくば市 御幸が丘 2 1 山
之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/05198

(22) 国際出願日: 2003 年 4 月 23 日 (23.04.2003)

(74) 代理人: 長井 省三 (NAGAI, Shozo); 〒174-8612 東京
都 板橋区 蓮根三丁目 1 7 番 1 号 山之内製薬株式会
社 特許部内 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

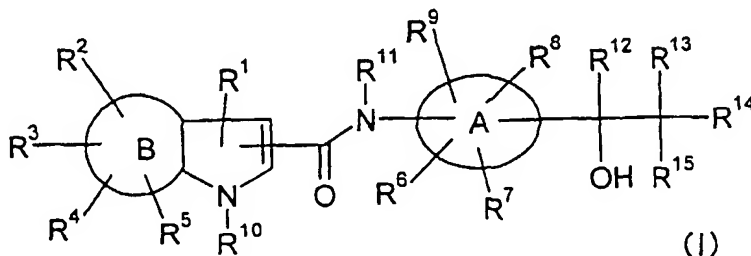
(30) 優先権データ:
特願2002-123926 2002 年 4 月 25 日 (25.04.2002) JP(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内
製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都 中央区 日本橋
本町二丁目 3 番 1 1 号 Tokyo (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 恩田 健一
(ONDA, Kenichi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県 つくば市
御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 鈴木
貴之 (SUZUKI, Takayuki) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城
県 つくば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内
Ibaraki (JP). 白木 良太 (SHIRAKI, Ryota) [JP/JP]; 〒
305-8585 茨城県 つくば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬
株式会社内 Ibaraki (JP). 米徳 康博 (YONETOKU, Ya-
suhiko) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県 つくば市 御幸が
丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 荻山 隆
(OGIYAMA, Takashi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県 つく
ば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).添付公開書類:
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL AMIDE DERIVATIVES OR SALTS THEREOF

(54) 発明の名称: 新規なアミド誘導体又はその塩



(1)

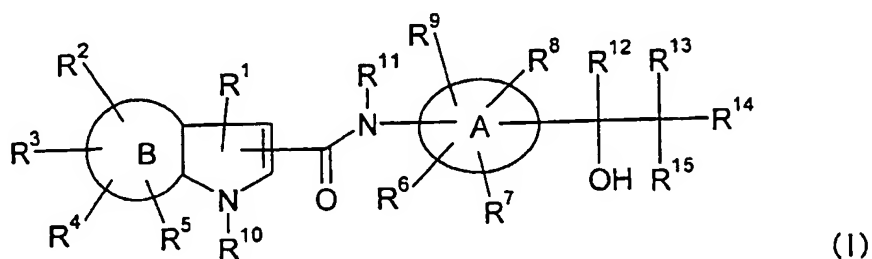
(57) Abstract: It is intended to
provide compounds of the following
general formula (I) which are glycogen
phosphorylase inhibitors and useful
as remedies and preventives for
insulin-dependent diabetes (type 1
diabetes), insulin-independent diabetes
(type 2 diabetes), insulin resistant
disease and obesity. Namely, glycogen
phosphorylase inhibitors characterized
by having an indole ring, etc. bondedto a ring A (an aryl ring or an aromatic heterocycle) via an amide bond and the ring A having a hydroxyethylene moiety as a
substituent. It is still preferable that the glycogen phosphorylase inhibitors are characterized in that the above-described ring A has
a dihydroxyethylene moiety as a substituent. (I) wherein each substituent is as defined in claim 1.

[続葉有]



(57) 要約:

グリコーゲン・ホスホリラーゼ阻害剤であり、インスリン依存性糖尿病（１型糖尿病）、特にインスリン非依存性糖尿病（２型糖尿病）、インスリン抵抗性疾患、及び肥満の治療及び予防剤として有用な下記式（Ⅰ）の化合物を提供する。インドール環等がアミド結合を介してＡ環（アリール又は芳香族ヘテロ環）と結合し、そのＡ環がヒドロキシエチレン部分を置換基として有することを特徴とするグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤。特に好ましくは、上記Ａ環がジヒドロキシエチレン部分を置換基として有することを特徴とするグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤。



（各置換基は請求の範囲１に記載の通り。）

明 細 書

新規なアミド誘導体又はその塩

技術分野

本発明は、新規なアミド誘導体又はその塩、特にインドール環又はチエノピロール環がアミド結合を介して、ヒドロキシエチレン部分を置換基として有するアリール又は芳香族ヘテロ環と結合する、新規なアミド誘導体又はその塩に関する。また本発明は、医薬、特にグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤であるアミド誘導体又はその塩に関する。本発明化合物は、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）、インスリン抵抗性疾患、及び肥満の治療及び予防に有用である。

背景技術

世界の糖尿病患者人口は、1億3500万人(1995年)を超え、2025年には3億人にまで増加するとの予測がなされており(King HJ, Diabetes Care 21:1414-1431, 1998)、本疾患治療の進歩に係る社会的要請は非常に大きい。現在、糖尿病治療の中心は血糖降下剤の適用であり、それらによる血糖コントロールの結果、糖尿病性神経障害、網膜症、腎症といった糖尿病合併症への移行率や、死亡率が低下することが明らかにされている。しかし、より高度な血糖管理が可能な薬剤の創製が切望されており、新たなメカニズムを有する、有用性の高い抗糖尿病治療薬の開発が望まれている。

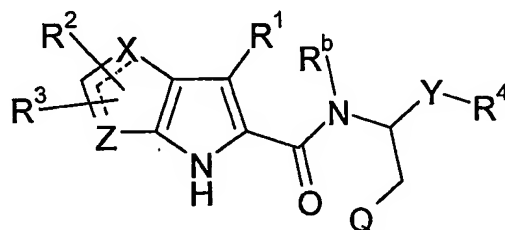
近年の糖尿病態の解明によると、膵臓 β 細胞の機能異常や肝臓からの糖放出亢進が、糖尿病の発症やその進展に大きく寄与しているとされている(Withers DJ, Endocrinology 141:1917-1921, 2000)。肝臓からの糖放出は、グルカゴンとインスリンの相対的な調節等により厳密に制御されているが、糖尿病態においては、インスリン量の絶対的不足(1型糖尿病：インスリン依存性糖尿病)、相対的作用不足(2型糖尿病：インスリン非依存性糖尿病)により、肝糖放出が亢進し高血糖状態をもたらす。肝糖放出は、肝グリコーゲンの分解と糖新生の2経路の和として表される。糖尿病態においては、肝のグリコーゲン分解系が亢進していることが報告されている(Tayek JA, Am. J. Physiol. 270:E709-E717, 1996, Diraison F, Diabetologia 41:212-220, 1998)。また肝グリコーゲン分解を抑制することにより、糖尿病患者における肝糖放出の亢進が正常化することが報告されている(Hellerstein MK, J. Clin. Invest. 100;

1305-1319, 1997, Pimenta W, Diabetologia 37:697-702, 1994)。これらのことから、肝グリコーゲン分解の亢進が、糖尿病態に寄与していると考えられている。

肝グリコーゲンは、グリコーゲンホスホリラーゼ(EG 2.4.1.1)により、加リン酸分解されてグルコース-1-リン酸となり、次いでリン酸転移—脱リン酸反応により、グルコース(血糖)として血中に放出され、血糖を上昇させる。グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤は、上記のグリコーゲンの分解反応を阻害し、肝臓からのグルコース放出(糖放出)を抑制する。その結果、ヒトおよび糖尿病動物において、血糖降下作用を示すことが報告されている(Treadway JL, Diabetes 50 Suppl. 2:A133-A134, 2001, Martin WH, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:1776-1781, 1998)。

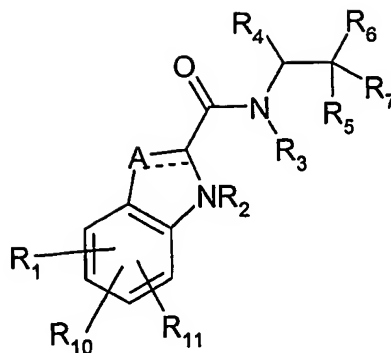
従来、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤としては、下記特許文献1～3に記載された種々の化合物が知られている。

特許文献1には、下記一般式で示される化合物がグリコーゲンホスホリラーゼ阻害物質として、糖尿病等の治療に用いられることが記載されている。当該化合物の特徴は、チエノピロール環等がアミド結合を介してエチレン部分と結合することにある。



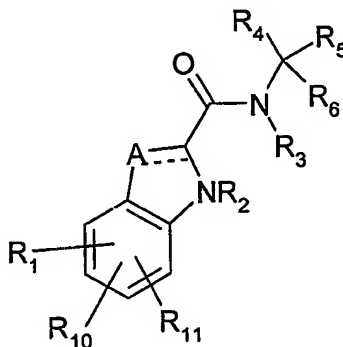
(式中の記号は公報参照)

また、特許文献2には、下記一般式で示される化合物がグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤として、グリコーゲンホスホリラーゼ依存性疾患の治療に用いられることが記載されている。当該化合物の特徴は、インドール環等がアミド結合を介してエチレン部分と結合することにある。



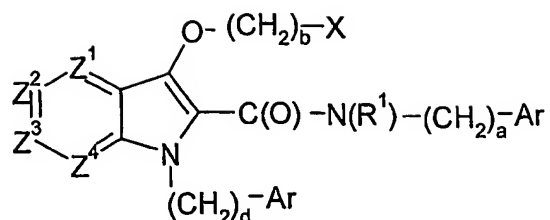
(式中の記号は公報参照)

また、特許文献3には、下記一般式で示される化合物がグリコーゲンホスホリラーゼ抑制剤として、糖尿病等の治療に用いられることが記載されている。当該化合物の特徴は、インドール環等がアミド結合を介してメチレン部分と結合することにある。



(式中の記号は公報参照)

一方、インドール環等がアミド結合を介して直接アリール部分と結合する化合物 (a = 0 の場合) としては、特許文献4に記載された化合物が知られている。しかし、当該化合物の用途はPDE IV (ホスホジエステラーゼ IV) 阻害剤であり、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤としての用途については開示も示唆もない。当該化合物の特徴は、インドール環等がアミド結合を介して直接、又はメチレンを挟んでアリール部分と結合すること、及びインドール環等にアルコキシやアルキレン-アリール等の置換基を有することにある。



(式中の記号は公報参照)

グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤は、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）、インスリン抵抗性疾患、及び肥満の優れた治療及び予防剤として期待されている。従って、上記の公知化合物とは化学構造が異なり、更に優れた効果を有するグリコーゲンホスホリラーゼ阻害作用を有する化合物の創製が切望されている。

特許文献1 特開2001-131181号公報

特許文献2 特表平11-500445号公報

特許文献3 特表平10-511687号公報

特許文献4 国際公開第01/64639号パンフレット

発明の開示

本発明者等は、インドール環又はチエノピロール環等がアミド結合を介してアルキレン（メチレン、エチレン等）部分と結合するグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤が存在する技術水準下、アミドの窒素原子の置換基に着目し、鋭意研究を行った。その結果、インドール環又はチエノピロール環がアミド結合を介して、アルキレン（メチレン、エチレン等）部分と結合するのではなく、A環（アリール又は芳香族ヘテロ環）と結合し、そのA環が必ずヒドロキシエチレン部分を置換基として有することを特徴とする、下記一般式（I）で示される新規なアミド誘導体又はその塩が、更に優れたグリコーゲンホスホリラーゼ阻害作用を有することを見だし本発明を完成した。すなわち本発明は、下記一般式（I）で示されるアミド誘導体又はその塩、及びそれらを有効成分とするグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、特に糖尿病の治療又は予防剤に関する。

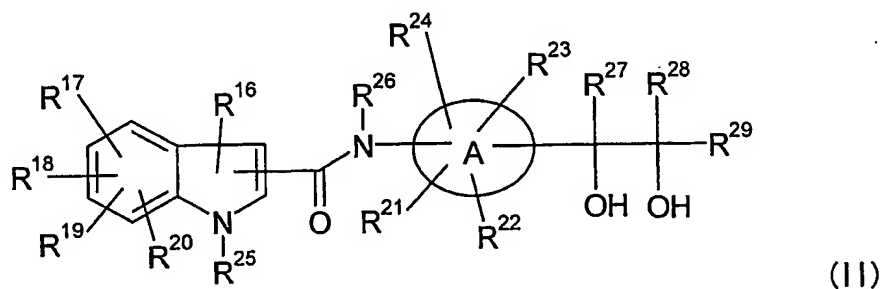
本発明化合物と特許文献1～4に記載された化合物とは、本発明化合物がヒドロキ

Chemical structure (I) is a substituted indole derivative. It features an indole ring system (labeled B) with substituents R¹, R², R³, R⁴, R⁵, and R¹⁰. The indole ring is connected via an amide linkage (C(=O)N) to a cyclohexane ring system (labeled A). The cyclohexane ring has substituents R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, and R¹¹. The cyclohexane ring is further connected to a side chain containing a hydroxyl group (OH) and substituents R¹², R¹³, R¹⁴, and R¹⁵.

環、-低級アルキレン-アリール、-低級アルキレン-COOH、-低級アルキレン-C(=O)-O-低級アルキル、-低級アルキレン-C(=O)-NH₂、-低級アルキレン-C(=O)-NH-低級アルキル、-C(=O)-低級アルキル、-O-C(=O)-低級アルキル、-CH(OH)-低級アルキル、-CH(OH)-アリール、-低級アルキレン-C(=O)-N(低級アルキル)₂、又は-C(=O)-O-低級アルキル、-COOH、-C(=O)-NH₂、-低級アルキレン-OH、ハロゲン原子、低級アルキル、-O-低級アルキル、-OH、-NH₂、-NO₂、-CNから選択される置換基で置換されていても良いアリール、
但し、R¹³とR¹⁴は炭素原子と一体となって、=O、又はシクロアルキルを形成しても良く、またR¹³、R¹⁴及びR¹⁵は炭素原子と一体となってアリール、又は低級アルキニルを形成しても良い。)

特に好ましくは、A環が、ベンゼン、チアゾール、ピラジン、ピリミジン、又はピリジンである。

更に、一般式 (I) のうち、下記一般式 (II) で示されるアミド誘導体又はその塩がより好ましい。



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。)

A環：アリール、又はN、S、Oから選択されるヘテロ原子を1～4個有する5又は6員芳香族ヘテロ環、

R¹⁶～R²⁴：同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、アリール、-O-アリール、-C(=O)-低級アルキル、-C(=O)-アリール、-CH(OH)-アリール、-低級アルキレン-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-COOH、-C(=O)-O-低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、-O-ハロゲン置換低級アルキル、-低級アルキレン-アリール、-O-低級アルキレン-アリール、-O-

低級アルキレン-COOH、-O-低級アルキレン-C(=O)-O-低級アルキル、-O-低級アルキレン-C(=O)-NH₂、-O-低級アルキレン-C(=O)-NH-低級アルキル、-O-低級アルキレン-C(=O)-N(低級アルキル)₂、又は-NH-C(=O)-アリール、R²⁵、及びR²⁶：同一又は異なって、水素原子、又は低級アルキル、R²⁷~R²⁹：同一又は異なって、水素原子、低級アルキル、-低級アルキレン-OH、アリール、N、S、Oから選択されるヘテロ原子を1~4個有する5又は6員芳香族ヘテロ環、-低級アルキレン-アリール、-低級アルキレン-COOH、-低級アルキレン-C(=O)-O-低級アルキル、-低級アルキレン-C(=O)-NH₂、-低級アルキレン-C(=O)-NH-低級アルキル、又は-低級アルキレン-C(=O)-N(低級アルキル)₂特に好ましくは、A環が、ベンゼン、チアゾール、ピラジン、ピリミジン、又はピリジンである。A環がベンゼンが最も好ましい。

また、具体的化合物として、5-クロロ-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-1H-インドール-2-カルボキサミド、5-クロロ-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,5-ジフルオロフェニル]-1H-インドール-2-カルボキサミド、5-クロロ-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-1H-インドール-2-カルボキサミド、5-クロロ-N-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-インドール-2-カルボキサミド、5-クロロ-N-[5-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド、2,3-ジクロロ-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキサミド、2,3-ジクロロ-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,6-ジフルオロフェニル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキサミド等が好ましい。

以下、本発明化合物につき詳述する。

本明細書中の一般式の定義において「低級」なる用語は、特に断らない限り、炭素数が1~6の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。従って「低級アルキル」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等の直鎖又は分枝状のC₁₋₆アルキルが挙げられる。これらの中では炭素数1~3のものが好ましく、メチル、エチルが特に好ましい。

「低級アルキレン」としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン等の他、

分枝を有した低級アルキレンでも良い。メチレン、エチレンが特に好ましい。

「アリール」としては、縮合環を含む芳香族炭化水素環を意味し、炭素数6～14のアリールが挙げられる。ベンゼン、ナフタレン、アントラセンが好ましい。

「低級アルキレン-アリール」は、上記低級アルキレンに上記アリールが結合したものを意味し、具体的には、ベンジル、フェネチル等が挙げられる。ベンジルが特に好ましい。

「N、S、Oから選択されるヘテロ原子を1～4個有する5又は6員芳香族ヘテロ環」としては、N、S、Oから選択されるヘテロ原子1～3種を、合計1～4個有する、5又は6員芳香族ヘテロ環を意味する。具体的には、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジン、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、テトラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン等が挙げられる。チアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリジンが特に好ましい。

また、式中置換基が=Oである場合、ピリジンオキシドやピリミジンオキシドのような、窒素原子が酸化されたヘテロ環を意味することがある。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。フッ素原子、塩素原子、及び臭素原子が好ましい。

「ハロゲン置換低級アルキル」は、上述した低級アルキルに上述したハロゲン原子が置換したものを意味する。特にフッ素原子で置換した低級アルキルが好ましい。更に好ましくは-CF₃である。

「シクロアルキル」は炭素数3～8個のシクロアルキルを意味する。

「低級アルキニル」炭素数2～6個のものを意味し、好ましくはアセチニルである。

B環又はA環が5員環である場合は、それぞれR⁵やR⁹、又はR²⁴は存在しないことがある。

また、本発明化合物には、互変異性体、光学異性体等の各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。

本発明化合物は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸、アスパラギン酸、グルタミ

ン酸等の酸性アミノ酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基、リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

更に本発明化合物には、水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形等も含まれる。なお、当然のことながら、本発明化合物は後記実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、一般式 (I) 又は (II) で示される誘導体及びその製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

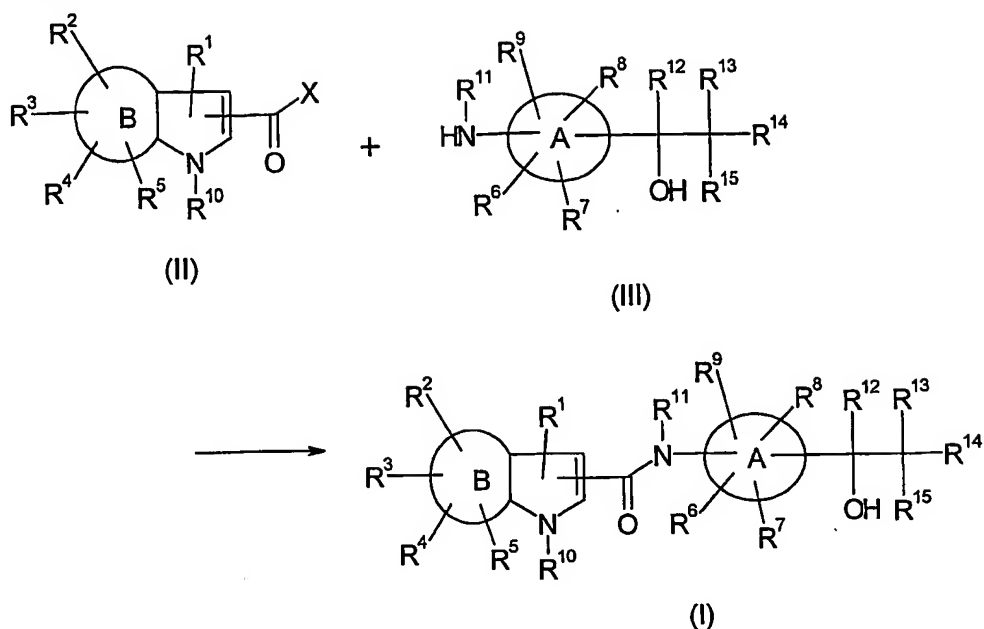
また、本発明化合物には、生体内において代謝されて前記一般式 (I) 又は (II) に変換される化合物、又はその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて含むものである。本発明化合物のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5 : 2157-2161 (1985) に記載されている基や、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 ~ 198 頁に記載されている基が挙げられる。

本発明化合物及びそれらの製薬学的に許容される塩は、その基本構造あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては、例えば水酸基やカルボキシル基等を挙げることができ、それらの保護基としては、例えばグリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、[Protective Groups in Organic Synthesis] 第 2 版に記載の保護基を挙げることができる。

(製造法)

以下に本発明化合物の代表的な製造法を説明する。

製造法 1



(式中、 $R^1 \sim R^{15}$ 、A環、B環は前掲と同じものを、Xは水酸基、低級アルコキシ基、又はハロゲン原子のような脱離基又は脱離原子を意味する)

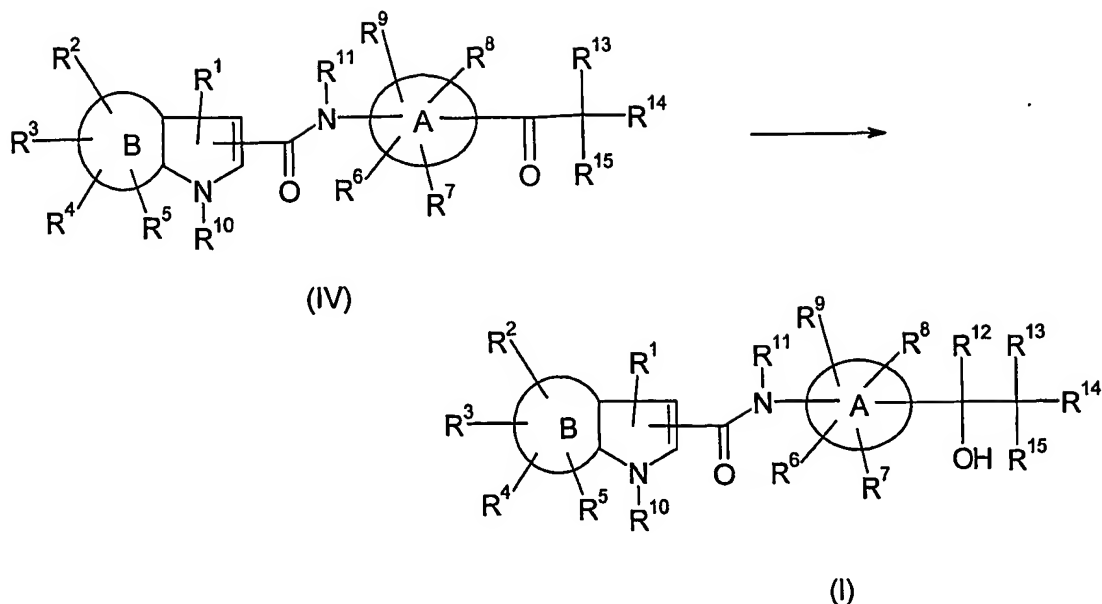
本反応は化合物 (II) 及び化合物 (III) をそのまま、あるいは溶媒中で反応後、所望により保護基の除去を行い、本発明化合物を得る反応である。溶媒の具体例としては、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、メチルエチルケトン、アセトンのようなケトン類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリムのようなエーテル類、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水、或いはこれらの混合溶媒が挙げられるが、種々の反応条件に応じて適宜選択される。

ここで、Xが水酸基である場合は上記溶媒中、縮合剤の存在下で反応させる方法が適用できる。縮合剤としてはN, N'-ジシクロカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド等が挙げられる。

Xが低級アルコキシ基である場合はそのまま、又は前記溶媒中、加熱下乃至加熱還流下で反応させる方法が適用できる。

Xがハロゲン原子である場合は、前記溶媒中、塩基存在下反応させる方法が適用できる。塩基の具体例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸水素アルカリ、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンのような有機アミン等が挙げられる。

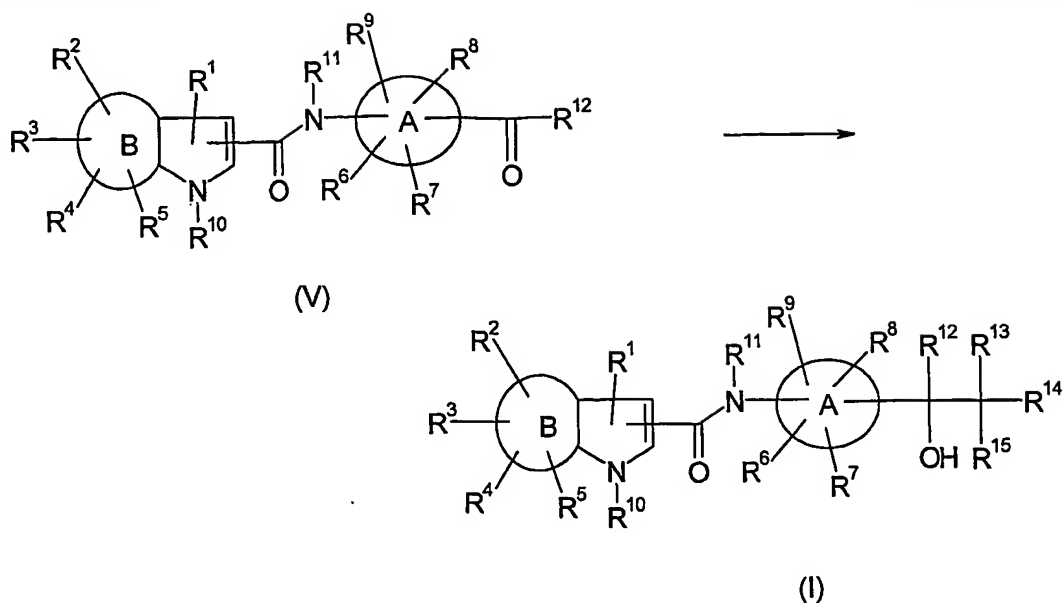
製造法 2



(式中、 $R^1 \sim R^{15}$ 、A環、B環は前掲と同じものを意味する)

本反応は化合物 (IV) に対し R^{12} をそのまま、あるいは溶媒中で付加後、所望により保護基の除去を行い、本発明化合物を得る反応である。 R^{12} が水素原子の場合は水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化トリメトキシアルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、リチウム、ナトリウム、亜鉛などの還元剤を用いる反応により本発明化合物を得ることができる。また、 R^{12} がアルキル基などの場合にはアルキル金属などを用いる反応によって本発明化合物を得ることができる。溶媒の具体例としては、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグライムのようなエーテル類、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水、或いはこれらの混合溶媒が挙げられるが、種々の反応条件に応じて適宜選択される。

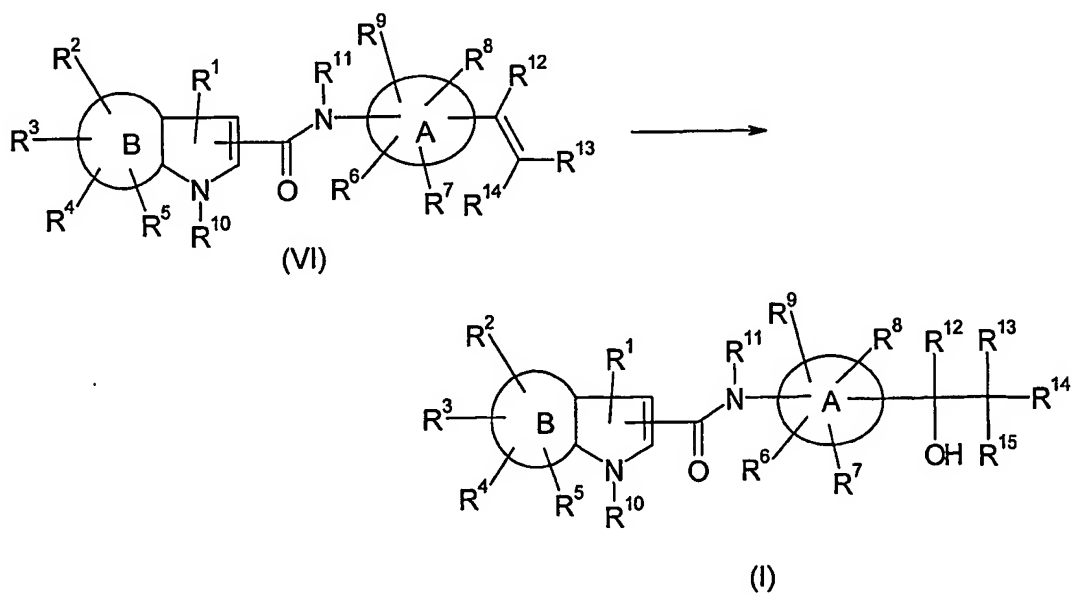
製造法 3



(式中、 $R^1 \sim R^{15}$ 、A環、B環は前掲と同じものを意味する)

本反応は化合物 (V) に対して、 $CR^{13}R^{14}R^{15}$ をそのまま、あるいは溶媒中で付加後、所望により保護基の除去を行い、本発明化合物を得る反応である。 $CR^{13}R^{14}R^{15}$ がアルキル基などの場合には、アルキル金属などを用いる反応によって本発明化合物を得ることができる。溶媒の具体例としては、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリムのようなエーテル類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、或いはこれらの混合溶媒が挙げられるが、種々の反応条件に応じて適宜選択される。

製造法 4



(式中、 $R^1 \sim R^{15}$ 、A環、B環は前掲と同じものを意味する)

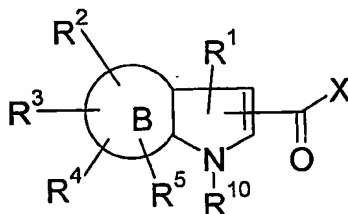
本反応は化合物(VI)を溶媒中で酸化反応後、所望により保護基の除去を行い、特に R^{15} が水酸基である本発明化合物を得る反応である。

溶媒の具体例としては、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、メチルエチルケトン、アセトンのようなケトン類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグライムのようなエーテル類、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水、或いはこれらの混合溶媒が挙げられるが、種々の反応条件に応じて適宜選択される。

ここで、酸化剤としては四酸化オスミウム、過酸化水素、過マンガン酸カリウム等が挙げられ、必要に応じてN-メチルモルホリン-N-オキシドやトリメチルアミン-N-オキシドのような共酸化剤を添加することもできる。

(原料化合物の製法)

製法 1

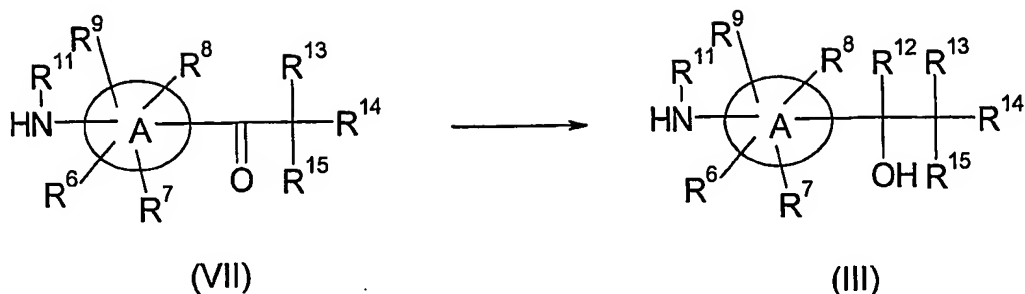


(II)

(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 R^{10} 、X、B環は前掲と同じものを意味する)

原料化合物(II)は、市販されているか、或いは公知の方法、例えば Synthesis, 222(1980)、J. Chem. Soc., 7185(1965)、Heterocycles, 34(12), 2349(1992)、J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 2189(1984)、J. Heterocyclic Chem., 21, 215(1984)に記載の方法により合成することができる。

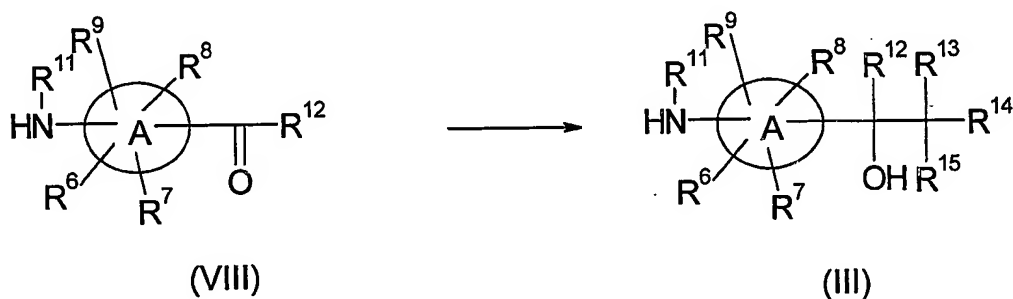
製法 2



(式中、 $R^6 \sim R^9$ 、 $R^{11} \sim R^{15}$ 、A環は前掲と同じものを意味する)

本反応は化合物 (VII) に対し R^{12} をそのまま、あるいは溶媒中で付加後、所望により保護基の除去を行い、原料化合物 (III) を得る反応である。反応条件は化合物 (IV) から本発明化合物を得る反応 (製造法 2) と同様である。

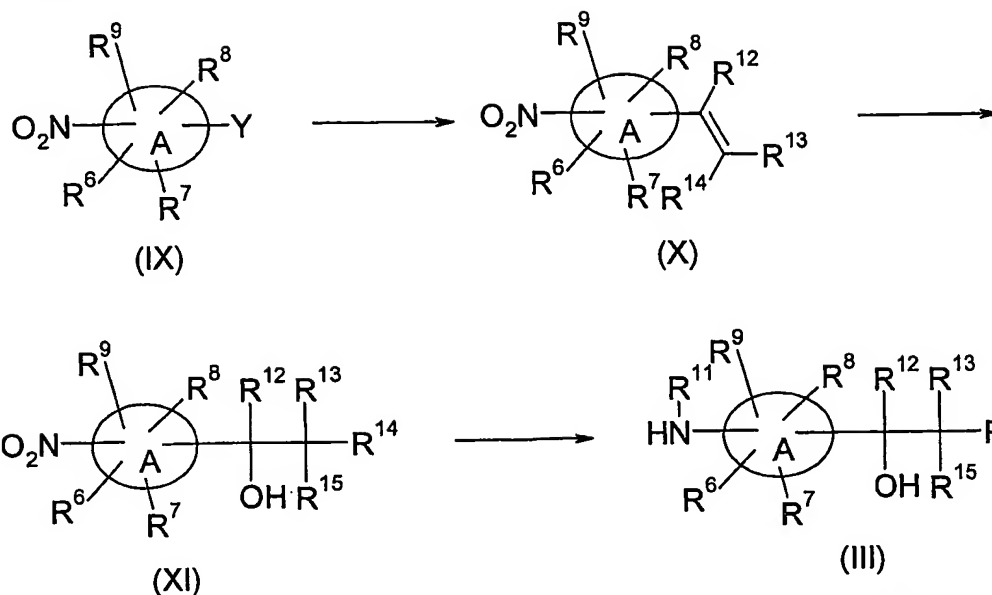
製法 3



(式中、 $R^6 \sim R^9$ 、 $R^{11} \sim R^{15}$ 、A環は前掲と同じものを意味する)

本反応は化合物 (VIII) に対し $CR^{13}R^{14}R^{15}$ をそのまま、あるいは溶媒中で付加後、所望により保護基の除去を行い、原料化合物 (III) を得る反応である。反応条件は化合物 (V) から本発明化合物を得る反応 (製造法 3) と同様である。

製法 4

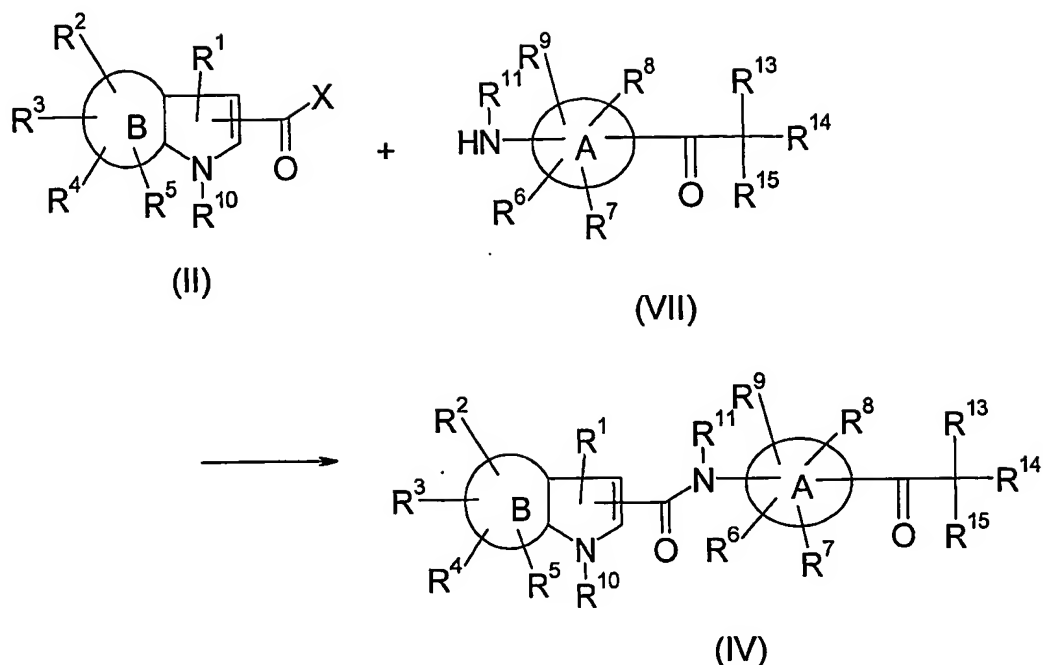


(式中、R⁶~R⁹、R¹¹~R¹⁵、A環は前掲と同じものを、Yはハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニル基、又はアシル基を意味する)

本反応は中間体 (III) において特にR¹⁵が水酸基である場合の合成法である。

化合物 (IX) においてYがハロゲン原子、又はトリフルオロメタンスルホニル基の場合はAngew. Chem. Int. Ed. Engl., 25, 508 (1986) やJ. Am. Chem. Soc., 106, 4630 (1984)に記載された方法、又はそれに順ずる方法により、対応する化合物 (X) へと変換することができる。化合物 (IX) においてYがアシル基の場合にはOrg. Synth., 751 (1973) やJ. Am. Chem. Soc., 90, 6816 (1968)に記載の方法、又はそれに順ずる方法により化合物 (X) へと変換することができる。この化合物 (X) は前掲の酸化反応によって化合物 (XI) へと導くことができる。更に化合物 (XI) のニトロ基を接触水素添加、金属還元等の還元反応により中間体 (III) へと導くことができる。

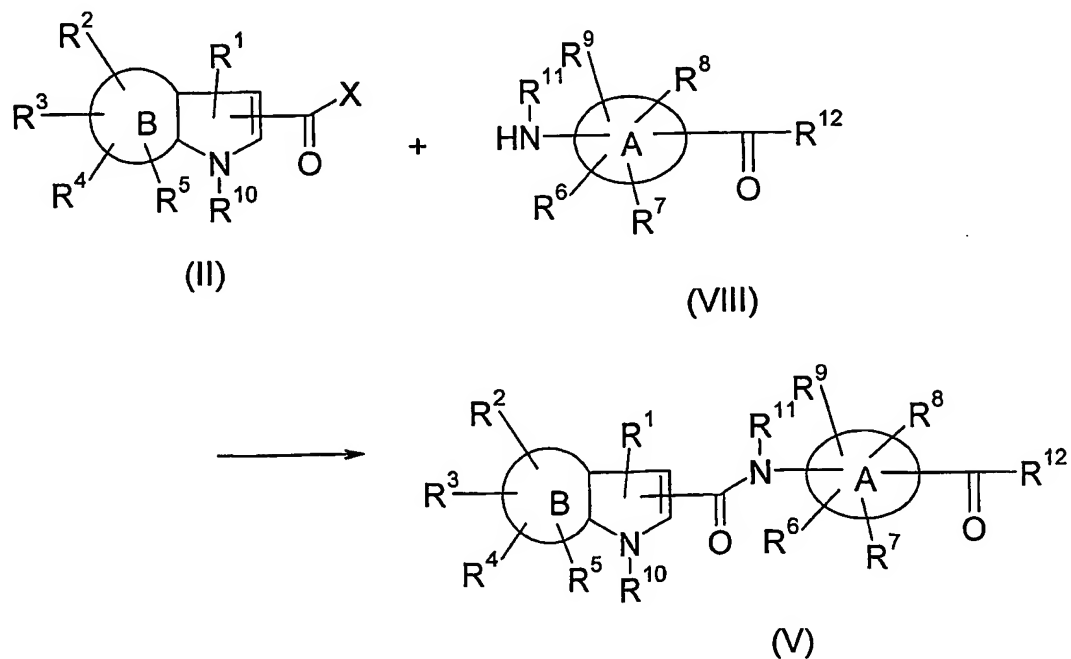
製法 5



(式中、 $R^1 \sim R^{11}$ 、 $R^{13} \sim R^{15}$ 、A環、B環は前掲と同じものを意味する)

本反応は化合物 (II) に対し化合物 (VII) を縮合後、所望により保護基の除去を行い、原料化合物 (IV) を得る反応である。反応条件は化合物 (II) および (III) から本発明化合物を得る反応 (製造法 1) と同様である。

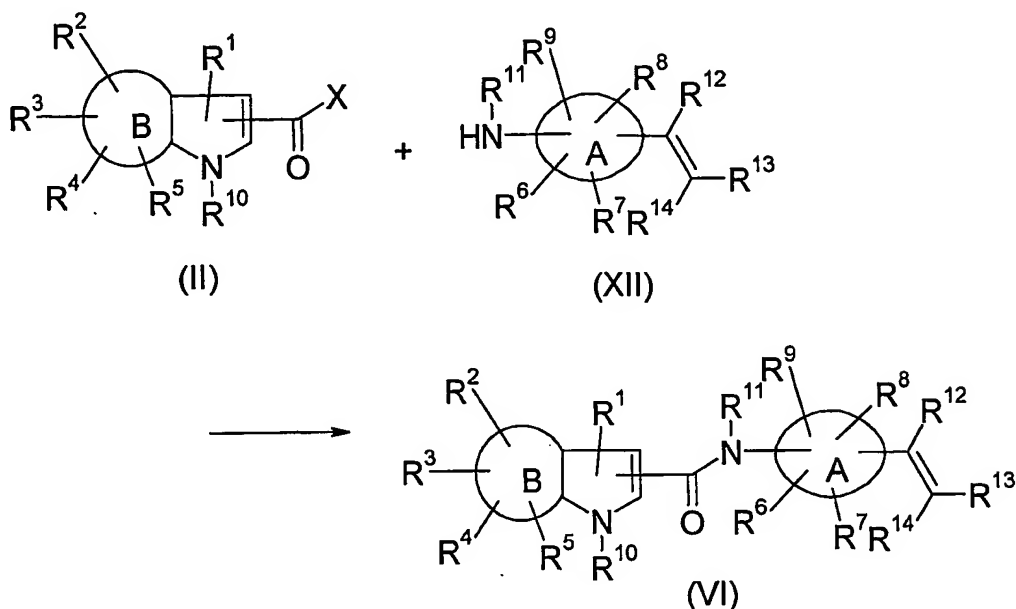
製法 6



(式中、 $R^1 \sim R^{12}$ 、A環、B環は前掲と同じものを意味する)

本反応は化合物(II)に対し化合物(XII)を縮合後、所望により保護基の除去を行い、原料化合物(V)を得る反応である。反応条件は化合物(II)および(III)から本発明化合物を得る反応(製造法1)と同様である。

製法7



(式中、 $R^1 \sim R^{14}$ 、A環、B環は前掲と同じものを意味する)

本反応は化合物(II)に対し化合物(XII)を縮合後、所望により保護基の除去を行い、原料化合物(VI)を得る反応である。反応条件は化合物(II)および(III)から本発明化合物を得る反応(製造法1)と同様である。

更に本発明化合物中に含まれるいくつかの化合物は、上記の方法で得られた化合物(I)から公知のアルキル化、アシル化、酸化、還元、加水分解等、当業者が通常採用し得る工程を任意に組み合わせることにより製造することもできる。

この様にして製造された本発明化合物は、公知の方法、例えば、抽出、沈澱、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、再結晶等により単離、精製することができる。

また、本発明化合物が不斉炭素を有する場合には光学異性体が存在する。これらの光学異性体は適切な塩と再結晶する分別結晶化やカラムクロマトグラフィー等の常法により分割することができる。

産業上の利用可能性

本発明化合物は、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害作用を有し、その作用メカニズムより適応する疾病としては、糖尿病（インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、及びインスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病））、インスリン抵抗性疾患、及び肥満等が挙げられる。本発明化合物の化合物の優れたグリコーゲンホスホリラーゼ阻害作用は、以下に示す各試験方法により確認された。

1) グリコーゲンホスホリラーゼ (GP) 阻害作用測定試験

GP活性測定の手順は以下の通りである。反応は96ウェルプレートを用いて行った。45mM リン酸カリウム、0.24% グリコーゲン、1.6mM 塩化マグネシウム、120 μ M エチレンジアミン四酢酸三ナトリウム、22.5 μ M β -NADP、 $4 \times 10^{-4}\%$ α -グルコース 1,6-ニリン酸、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ 385Unit/L、ホスホグルコムターゼ 77Unit/Lからなる水溶液を混合し、pHを6.8とした(Reaction Cocktail)。測定結果は、同一条件である3ウェルの値を平均して算出した。反応に供した各化合物は、ジメチルスルホキシドに溶解し、1ウェルあたり10 μ Lずつ添加した。各ウェルに上述した水溶液 (Reaction Cocktail) を216.5 μ Lずつ加えた後、ヒト肝臓型GPタンパク溶液(GPタンパクを、40mM β グリセロリン酸、80mM システイン(pH6.8)にて溶解したもの)を23.5 μ Lずつ加え、室温にて反応を行った。GP酵素反応は、340nmの吸光度の増加分により検出した(SPECTRAMax, Molecular Device, Sunnyvale, CA)。被検化合物によるGP阻害活性は、化合物添加の無いウェル(コントロール)における反応に対する割合(%)にて評価し、コントロール反応を50%阻害する被検化合物濃度(IC_{50} 値)を求めた。その結果、本発明化合物は、従来のグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤と同等以上の、強いグリコーゲンホスホリラーゼ (GP) 阻害作用を示した。本発明の代表的化合物の IC_{50} 値は下記表1の通りである。

表 1

化合物	IC_{50} (μ M)	化合物	IC_{50} (μ M)
実施例1	0.90	実施例38	0.28
実施例57	0.25	実施例62	0.40

2) 血糖降下作用測定試験

6週齢の雄性C57BL/KsJ-db/dbマウス（日本クレア社、東京）を1週間の馴化期間の後、実験に用いた。非絶食下において尾静脈より10 μ L採血し、直ちに0.33M 過塩素酸水溶液100 μ Lと混和/攪拌した後、遠心分離（3000rpm、10分間）し、上清中の糖濃度（血糖値）をグルコースGII-テストワコー試薬（和光純薬工業、大阪）を用いて測定した。その際の体重および血糖値より、マウスを各群（各6例ずつ）均等となるように割り当てた。翌日、割り当てた各群毎に被験化合物をゾンデを用いて経口投与した。経口投与後の一定時間において、上記と同様に採血し血糖値を測定した。被験化合物による血糖降下作用は、溶媒群血糖値に対する被験化合物投与群の血糖値を測定することにより評価した。その結果、本発明化合物は強い血糖降下作用を示した。

従って、本発明化合物は、従来のグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤と同等以上の、強いグリコーゲンホスホリラーゼ（GP）阻害作用を示し、かつ強い血糖降下作用を有するため、医薬組成物として、殊に糖尿病治療剤として有用である。

本発明化合物や、それらの製薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1～500mg、非経口で0.01～100mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

本発明化合物の経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤

以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような可溶化剤又は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば、精製水、エチルアルコールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。

このような組成物は、更に等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化剤又は溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは、例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明化合物の実施例を挙げ、本発明化合物の製造方法を具体的に説明する。なお、本発明化合物の原料化合物には新規な化合物も含まれており、これらの製造方法を参考例として記載する。

参考例 1

5-クロロインドール-2-カルボン酸 780mg と 2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-プロモアニリン 976mg をピリジン 15ml に溶解し、-25℃にてオキシ塩化リン 0.41ml を加え、反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物に水 20ml を加え不溶物を濾去し、溶

媒を減圧留去した。得られた残渣に 1M 水酸化ナトリウム水溶液 20ml を加え、酢酸エチル 30ml で抽出した。有機層を 1M 塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた固体を乾燥した後、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、N-(4-ブromo-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)-5-クロロ-1H-インドール-2-カルボキサミド 825mg を得た。

参考例 1 と同様に、参考例 2~17 の化合物を得た。

参考例 18

5-クロロ-N-[(4-ヒドロキシメチル)フェニル]-1H-インドール-2-カルボキサミド 800mg をジメチルスルホキシド 10ml に溶解し、トリエチルアミン 1.48ml および三酸化硫黄ピリジン錯体 847mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体を濾取し、5-クロロ-N-[(4-ホルミルフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド 671mg を得た。

参考例 19

N-(4-ブromo-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)-5-クロロ-1H-インドール-2-カルボキサミド 240mg とビニルトリブチルスズ 542mg を 1,4-ジオキサン 3ml に懸濁し、アルゴン雰囲気下、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 131mg と塩化リチウム 72mg を加え、反応混合物を 8 時間加熱還流した。反応混合物を室温に戻した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にヘキサン 10ml を加え、アセトニトリル 20ml で抽出した。溶媒を減圧留去した残渣を、カラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル：ヘキサン=6：4）に付し、5-クロロ-N-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-ビニルフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド 180mg を得た。

参考例 19 と同様に、参考例 20~32 の化合物を得た。

参考例 33

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド 7.00g をテトラヒドロフラン 140ml に懸濁し、アルゴン雰囲気下、氷冷でナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド-テトラヒドロフラン溶液 19.5ml を加え、反応混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。3-ベンジルオキシ-4-ニトロベンズアルデヒド 5.00g のテトラヒドロフラン 20ml 溶液を反応混合物に氷冷下加え、室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に水 200ml を加え、酢酸エチル 500ml で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製し、3-ベンジロキシ-4-ニトロステレン 1.69g を得た。

参考例 34

N-(4-ブromo-2-ニトロフェニル)-5-クロロ-1H-インドール-2-カルボキサミド 2.55g と鉄粉 1.76g と塩化アンモニウム 0.34g の混合物にエタノール 150ml と水 25ml を加え、12 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、ジメチルホルムアミドを加え、不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し N-(2-アミノ-4-ブromoフェニル)-5-クロロ-1H-インドール-2-カルボキサミド 1.36g を得た。

参考例 34 と同様に、参考例 35 の化合物を得た。

実施例 1

1-(4-アミノフェニル) エタン-1, 2-ジオール 760mg、5-クロロインドール-2-カルボキサン酸 970mg、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 1.09g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 880mg の混合物をジメチルホルムアミド 20ml に溶解し、室温で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に水 80ml を加え、析出した結晶を水 20ml で洗浄後、乾燥して粗結晶 1.70g を得た。得られた粗結晶を酢酸エチルで洗浄し、N-[4-(1, 2-ジヒドロキシエチル) フェニル]-5-クロロ-1H-インドール-2-カルボキサミド 1.05g を得た。

実施例1と同様に、実施例2～56の化合物を得た。

実施例57

5-クロロ-1H-インドール(4-アセチルフェニル)-2-カルボキサミド 167mg をメタノール 20ml、テトラヒドロフラン 20ml、ジメチルホルムアミド 10ml の混合溶媒に溶解し水素化ホウ素ナトリウム 26mg を加え、室温で 5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に水 80ml を加え、析出した結晶を水で洗浄後、乾燥して粗結晶を得た。得られた粗結晶をクロロホルムで洗浄し、5-クロロ-1H-インドール[4-(1-ヒドロキシエチル) フェニル]-2-カルボキサミド 58mg を得た。

実施例57と同様に、実施例58～59の化合物を得た。

実施例60

マグネシウム 43mg をテトラヒドロフラン 4ml に懸濁し、ヨウ素片およびシクロプロ

ピルブロミド0.46mlのテトラヒドロフラン2.5ml溶液を加え、反応混合物を室温で20分攪拌した。5-クロロ-1H-インドール-(4-ホルミルフェニル)-2-カルボキサミド175mgのテトラヒドロフラン4ml溶液へ氷冷下反応混合物を加え、室温で1.5時間攪拌した。塩化アンモニウム飽和水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に、2-プロパノールとメタノールの混合溶媒を加え不溶物を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム）で精製し、5-クロロ-1H-インドール[4-(シクロプロピルヒドロキシメチル)フェニル]-2-カルボキサミド58mgを得た。

実施例60と同様に、実施例61の化合物を得た。

実施例62

四酸化オスミウム(0.08M α -ブタノール溶液)1.02mlとN-メチルモルホリン-N-オキシド140mgの混合物をテトラヒドロフラン-水(4:1、20ml)に溶解し、5-クロロ-N-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-ビニルフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド180mgを加え、室温で28時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール=19:1）に付し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、5-クロロ-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-1H-インドール-2-カルボキサミド43mgを得た。

実施例62と同様に、実施例63～95の化合物を得た。

実施例96

N-[2-ベンジルオキシ-4-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-5-クロロ-1H-インドール-2-カルボキサミド1.96gをテトラヒドロフラン80ml、ジメチルホルムアミド40mlに溶解し、10%パラジウム活性炭200mgを加え、水素雰囲気下で1.5時間攪拌した。触媒を濾去し溶媒を減圧留去して得られた残渣をクロロホルム洗浄後、乾燥しN-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシフェニル]-5-クロロ-1H-インドール-2-カルボキサミド1.03gを得た。

実施例96と同様に、実施例97～99の化合物を得た。

実施例100

N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシフェニル]-5-クロロ-1H-インドール

ル-2-カルボキサミド 304mg を 2-ブタノン 10ml に溶解し、炭酸カリウム 600mg、4-ブ
ロモ酪酸エチル 305mg を加え、80°C で 7 時間攪拌した。不溶物を濾去し、溶媒を減圧
留去後、得られた残渣に水 100ml を加え、酢酸エチル 200ml で抽出した。有機層を飽
和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール＝
20:1）で精製し 4-[2-[(5-クロロ-1H-インドール-2-カルボニル)アミノ]-5-(1,2-ジヒ
ドロキシエチル)フェノキシ]酪酸エチル 308mg を得た。

実施例 100 と同様に、実施例 101～103 の化合物を得た。

実施例104

4-[2-[(5-クロロ-1H-インドール-2-カルボニル)アミノ]-5-(1,2-ジヒドロキシエ
チル)フェノキシ]酪酸エチル 250mg を 1,4-ジオキサン 7ml に溶解し、4M 水酸化カリウム
3ml を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、1M 塩酸を加え、pH を 5 に
調整し、室温で攪拌後、溶媒を減圧留去した。残渣に水 50ml を加え、析出した結晶を
乾燥して 4-[2-[(5-クロロ-1H-インドール-2-カルボニル)アミノ]-5-(1,2-ジヒドロ
キシエチル)フェノキシ]酪酸 219mg を得た。

実施例 104 と同様に、実施例 105～110 の化合物を得た。

実施例111

5-クロロ-N-[5-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]-1H-インドール-2-カ
ルボキサミド 100mg を ジメチルホルムアミド 6ml に懸濁し、70% *m*-クロロ過安息香酸
148mg と塩化メチレン 6ml を加え、室温で 6.5 時間攪拌した。ついで 70% *m*-クロロ過安息
香酸 74mg を加え、室温で 15 時間攪拌した後、沈殿物を濾取し、クロロホルム、エタノ
ールで洗浄し、5-クロロ-N-[5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1-オキシドピリジン-2-イ
ル]-1H-インドール-2-カルボキサミド 62mg を得た。

実施例112

4-((1RS/2RS)-2-[4-[(5-クロロ-1H-インドール-2-カルボニル)アミノ]フェニ
ル]-1,2-ジヒドロキシエチル)安息香酸メチル 66mg を テトラヒドロフラン 20ml に溶解
し、水素化リチウムアルミニウム 16ml を加え、0°C で 30 分間攪拌した後、室温で 1.5 時
間攪拌した。さらに水素化リチウムアルミニウム 16mg を加え、0°C で 30 分間攪拌した
後、室温で 1.5 時間攪拌した。さらに水素化リチウムアルミニウム 16mg を加え、室温
で 3.5 時間攪拌した。反応混合物に 1M 塩酸を加えた後、酢酸エチル 40ml を加え、1M

塩酸20mlで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム: メタノール=9:1)で精製した。さらに得られた固体をメタノールで洗浄し、5-クロロ-4-[4-[(1RS/2RS)-1,2-ジヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)エチル]フェニル]-1H-インドール-2-カルボキサミド32mgを得た。

実施例113

5-クロロ-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-1H-インドール-2-カルボキサミド125mgをピリジン5mlに溶解し無水酢酸40 μ Mを加え、室温で22時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に水20mlを加え酢酸エチルで抽出した。有機層を1M塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム: メタノール=50:1)で精製し、2-(4-[[5-クロロ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]アミノ]フェニル)-2-ヒドロキシ酢酸エチル53mgを得た。

実施例114

AD-mix- β 700mgを *t*-ブタノール-水(1:1、5ml)に溶解し、5-クロロ-N-[(2,3,5,7-テトラフルオロ-4-ビニル)フェニル]-1H-インドール-2-カルボキサミド184mgを加え、0°Cで24時間撹拌した。さらに、メタン sulfon アミド48mgを加え、0°Cで28時間撹拌した。さらにAD-mix- β 1.05gと *t*-ブタノール-水(1:1、5ml)を加え、0°Cで89時間撹拌した後、AD-mix- β 1.75gを加え、0°Cで23時間撹拌した。最後にAD-mix- β 1.75gと *t*-ブタノール-水(1:1、5ml)を加え、0°Cで3時間撹拌した後、亜硫酸ナトリウム5.5gを加えた。反応混合物を酢酸エチル120mlで抽出した後、有機層を1M水酸化ナトリウム水溶液40mlで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム: メタノール=15:1)で精製し、5-クロロ-4-[[4-[(1R)-1,2-ジヒドロキシエチル]-2,3,5,6-テトラフルオロ]フェニル]-1H-インドール-2-カルボキサミド127mgを得た。(79%e. e. : CHIRALPAK AD-H(DAISEL CHEMICAL IND., LTD))

実施例115

AD-mix- α 700mgを *t*-ブタノール-水(1:1、5ml)に溶解し、5-クロロ-N-[(2,3,5,7-テトラフルオロ-4-ビニル)フェニル]-1H-インドール-2-カルボキサミド184mgを加え、0°Cで24時間撹拌した。さらに、メタン sulfon アミド48mgを加え、0°Cで28時間撹

拌した。さらにAD-mix- α 1.05 g と *t*-ブタノール-水 (1:1、5ml) を加え、0°C で89時間攪拌した後、AD-mix- α 1.75g を加え、0°C で23時間攪拌した。最後にAD-mix- α 1.75g と *t*-ブタノール-水 (1:1、5ml) を加え、0°C で48時間攪拌した後、亜硫酸ナトリウム 5.5g を加えた。反応混合物を酢酸エチル120ml で抽出した後、有機層を 1 M塩酸80ml と 1 M水酸化ナトリウム水溶液40ml で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム : メタノール=15:1) で精製し、5-クロロ-4-[[(1S)-1,2-ジヒドロキシエチル]-2,3,5,6-テトラフルオロ} フェニル-1H-インドール-2-カルボキサミド136mgを得た。(70%e.e. : CHIRALPAK AD-H(DAISEL CHEMICAL IND., LTD))

前記参考例化合物、及び実施例化合物の構造式と物理化学的性状を別表2～3に示す。また、表4に示す化合物は、前記実施例や製造法に記載の方法とほぼ同様にして、あるいはそれらの方法より当業者に自明の若干の変法を適用することにより容易に製造することができる。表中の記号は以下の意味を有する。

R f. : 参考例番号、E x. : 実施例番号、Structure : 構造式、Data : 物性データ、NMR : 核磁気共鳴スペクトル (TMS 内部標準)、MS : 質量分析値、Ac : アセチル基

表 2

Rf.	Structure	Data
1		NMR(DMSO-d6): 7.26(1H, dd), 7.45(1H, brs), 7.48(1H, d), 7.81(1H, d), 10.75(1H, s), 12.08(1H, s).
2		NMR(DMSO-d6): 7.24(1H, dd), 7.38(1H, d), 7.47(1H, d), 7.63(1H, s), 7.66(1H, s), 7.79(1H, d), 10.31(1H, s), 12.02(1H, s).
3		NMR(DMSO-d6): 2.36(3H, s), 7.24(1H, dd), 7.42(1H, s), 7.48(1H, d), 7.57(1H, d), 7.64(1H, d), 7.78(2H, s), 10.33(1H, s), 11.95(1H, s).
4		NMR(DMSO-d6): 7.22(1H, dd), 7.40-7.53(7H, m), 7.73(1H, d), 7.79(1H, d), 10.43(1H, s), 11.95(1H, s).
5		NMR(DMSO-d6): 7.16(1H, s), 7.19(1H, dd), 7.37(1H, d), 7.49(2H, t), 7.55(1H, d), 7.56-7.61(1H, m), 7.66(1H, d), 7.72-7.76(3H, m), 7.85(1H, dd), 10.78(1H, s), 11.90(1H, s).
6		NMR(DMSO-d6): 7.26(1H, dd), 7.37(1H, brs), 7.46(1H, d), 7.76(1H, d), 7.82(1H, d), 7.98(1H, dd), 8.22(1H, d), 10.89(1H, s), 12.10(1H, s).
7		MR(DMSO-d6): 7.10-8.10(12H, m), 10.14(2H, brs), 12.05(1H, brs).
8		NMR(DMSO-d6): 7.25(1H, dd), 7.45-7.78(5H, m), 7.80(1H, d), 7.97(1H, d), 8.11(1H, d), 8.21(1H, d), 10.60(1H, s), 12.00(1H, s).
9		NMR(DMSO-d6): 7.25(1H, dd), 7.43(1H, brs), 7.48(1H, d), 7.66(1H, d), 7.81(1H, d), 8.18(1H, dd), 8.81(1H, d), 10.62(1H, s), 12.04(1H, s).
10		NMR(DMSO-d6): 7.24(1H, dd), 7.48(1H, d), 7.62(1H, d), 7.74(1H, d), 8.09(1H, dd), 8.22(1H, d), 8.54(1H, d), 11.09(1H, s), 12.01(1H, s).
11		NMR(DMSO-d6): 5.45(1H, d), 6.08(1H, d), 6.52(1H, dd), 7.23(1H, dd), 7.38-7.50(2H, m), 7.75-7.80(3H, m), 10.40(1H, s), 11.99(1H, s).
12		NMR(DMSO-d6): 5.43(1H, d), 6.02(1H, d), 6.83(1H, dd), 7.23(1H, dd), 7.33(1H, s), 7.47(1H, d), 7.57(1H, d), 7.77(1H, d), 7.87-7.89(2H, m), 10.18(1H, s), 11.97(1H, s).

表 2 (続き)

13		NMR(DMSO-d ₆): 2.52(3H, s), 5.36(1H, dd), 5.77(1H, dd), 6.94(1H, dd), 7.23(1H, dd), 7.48(1H, d), 7.62(1H, s), 7.72(1H, d), 7.98(1H, d), 8.08(1H, d), 10.87(1H, s), 11.98(1H, s).
14		NMR(DMSO-d ₆): 5.54(1H, d), 6.28(1H, d), 6.88(1H, dd), 7.25(1H, dd), 7.49(1H, d), 7.64-7.80(2H, m), 8.59(1H, s), 9.44(1H, s), 11.30(1H, s), 12.07(1H, s).
15		NMR(DMSO-d ₆): 5.44(1H, d), 6.07(1H, d), 6.74(1H, dd), 7.24(1H, dd), 7.45-7.55(2H, m), 7.74(1H, d), 8.89(1H, s), 11.15(1H, s), 11.98(1H, s).
16		NMR(DMSO-d ₆): 2.56(3H, s), 7.25(1H, d, J=8.8Hz), 7.46-7.51(2H, m), 7.80(1H, s), 7.94-8.03(4H, m), 10.57(1H, s), 12.01(1H, s).
17		NMR(DMSO-d ₆): 4.47(2H, d, J=5.2Hz), 5.13(1H, t, J=5.6Hz), 7.22(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.31(2H, d, J=8.4Hz), 7.41(1H, d, J=1.6Hz), 7.42(1H, d, J=8.8Hz), 7.73-7.78(3H, m), 10.26(1H, s), 11.93(1H, s).
18		NMR(DMSO-d ₆): 7.25(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.49(1H, d, J=8.3Hz), 7.50(1H, d, J=2.0Hz), 7.81(1H, d, J=2.0Hz), 7.94(2H, d, J=8.3Hz), 8.06(2H, d, J=8.3Hz), 9.93(1H, s), 10.64(1H, s), 12.03(1H, s).
19		NMR(DMSO-d ₆): 5.86(1H, d), 6.10(1H, d), 6.75(1H, dd), 7.26(1H, dd), 7.43-7.50(2H, m), 7.81(1H, d), 10.70(1H, s), 12.08(1H, s).
20		NMR(DMSO-d ₆): 5.44(1H, d), 6.02(1H, d), 6.75(1H, dd), 7.24(1H, dd), 7.38-7.79(5H, m), 10.26(1H, s), 11.99(1H, s).
21		NMR(DMSO-d ₆): 2.33(3H, s), 5.26(1H, d), 5.68(1H, d), 6.92(1H, dd), 7.23(1H, dd), 7.42(1H, s), 7.48(1H, d), 7.54(1H, d), 7.62(1H, s), 7.67(1H, d), 7.78(1H, d), 10.25(1H, s), 11.92(1H, s).
22		NMR(DMSO-d ₆): 5.19(1H, d), 5.75(1H, d), 6.59(1H, dd), 7.20-7.98(12H, m), 10.39(1H, s), 11.94(1H, s).

表 2 (続き)

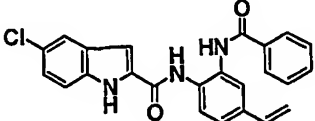
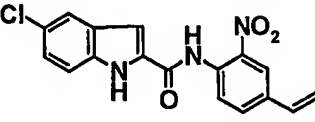
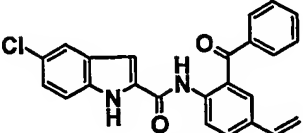
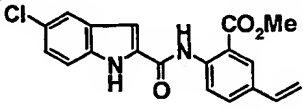
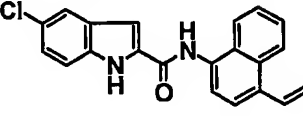
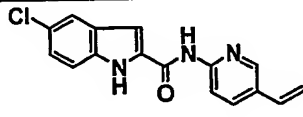
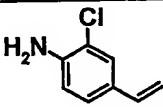
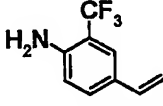
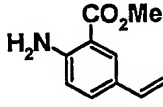
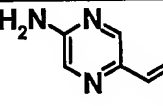
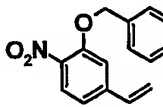
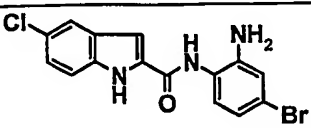
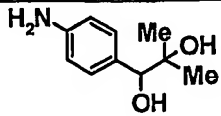
23		NMR(DMSO-d ₆):5.31(1H,d),5.84(1H,d),6.78(1H,dd),7.19-7.29(2H,m),7.43-7.78(8H,m),7.94-8.02(3H,m),10.14(2H,brs),12.06(1H,brs).
24		NMR(DMSO-d ₆):5.42(1H,d),6.00(1H,d),6.84(1H,dd),7.25(1H,dd),7.36(1H,d),7.46(1H,d),7.78-7.84(2H,m),7.92(1H,dd),8.11(1H,d),10.85(1H,s),12.09(1H,s).
25		NMR(DMSO-d ₆):5.29(1H,d),5.83(1H,d),6.78(1H,dd),7.17(1H,s),7.19(1H,dd),7.37(1H,d),7.47-7.52(2H,m),7.55-7.67(3H,m),7.74-7.83(4H,m),10.81(1H,s),11.91(1H,s).
26		NMR(DMSO-d ₆):3.95(3H,s),5.32(1H,d),5.87(1H,d),6.79(1H,dd),7.18(1H,d),7.26(1H,dd),7.49(1H,d),7.85(1H,d),7.87(1H,dd),8.06(1H,d),11.68(1H,s),12.15(1H,s).
27		NMR(DMSO-d ₆):5.53(1H,d),5.90(1H,d),7.24(1H,dd),7.45-7.80(8H,m),8.06(1H,d),8.25(1H,d),10.55(1H,s),11.99(1H,s).
28		NMR(DMSO-d ₆):5.34(1H,d),5.92(1H,d),6.77(1H,dd),7.24(1H,dd),7.48(1H,d),7.62(1H,d),7.73(1H,d),8.03(1H,dd),8.22(1H,d),8.48(1H,d),10.99(1H,s),11.99(1H,s).
29		NMR(DMSO-d ₆):4.99(1H,d),5.47(2H,s),5.55(1H,d),6.53(1H,dd),6.75(1H,d),7.15(1H,dd),7.30(1H,d).
30		NMR(DMSO-d ₆):5.03(1H,dd),5.58(1H,dd),5.72(2H,s),6.60(1H,dd),6.81(1H,d),7.36(1H,d),7.46(1H,d).
31		NMR(DMSO-d ₆):3.80(3H,s),5.00(1H,dd),5.53(1H,dd),6.58(1H,dd),6.76-6.80(3H,m),7.48(1H,dd),7.71(1H,d).
32		NMR(CDCl ₃):4.62(2H,brs),5.32(1H,dd),6.04(1H,dd),6.69(1H,dd),7.95-8.02(2H,m).
33		NMR(CDCl ₃):5.26(2H,s),5.45(1H,d),5.84(1H,d),6.68(1H,dd),7.04-7.12(2H,m),7.30-7.52(5H,m),7.87(1H,d).
34		NMR(DMSO-d ₆):5.34(2H,brs),6.74(1H,brs),6.98(1H,brs),7.10-7.53(4H,m),7.74(1H,brs),9.83(1H,brs),11.98(1H,brs).
35		NMR(DMSO-d ₆):0.93(3H,s),0.98(3H,s),4.01(1H,s),4.13(1H,d),4.78(1H,d),4.84(2H,s),6.46(2H,d),6.97(2H,d).

表 3

Ex.	Structure	Data
1		NMR(DMSO-d ₆):3.40-3.47(2H,m),4.53(1H,q),4.69(1H,t),5.18(1H,d),7.22(1H,dd),7.32(2H,d),7.40(1H,d),7.46(1H,d),7.73(2H,d),7.77(1H,d),10.25(1H,s),11.93(1H,s). MS (m/z):331[(M+H) ⁺]
2		NMR(DMSO-d ₆):3.45(2H,t),4.54(1H,q),4.74(1H,t),5.28(1H,d),7.08(1H,d),7.22(1H,dd),7.30(1H,t),7.44(1H,d),7.48(1H,d),7.73(1H,s),7.74-7.79(2H,m),10.26(1H,s),11.91(1H,s). MS (m/z):329[(M-H) ⁻]
3		NMR(DMSO-d ₆):3.53-3.65(2H,m),4.84(1H,q),5.23(1H,t),6.06(1H,d),7.10-7.20(2H,m),7.23(1H,d),7.28-7.33(1H,m),7.36-7.41(1H,m),7.48(1H,d),7.75(1H,d),7.98-8.01(1H,m),10.62(1H,s),12.04(1H,s). MS (m/z):331[(M+H) ⁺]
4		NMR(DMSO-d ₆):3.40-3.46(2H,m),4.50-4.58(1H,m),4.72(1H,t),5.19(2H,s),5.25(1H,d),6.97(1H,s),7.15-7.40(6H,m),7.45-7.55(3H,m),7.62(1H,d),7.73(1H,s),9.57(1H,s),11.97(1H,s). MS (m/z):437[(M+H) ⁺]
5		NMR(DMSO-d ₆):1.90-2.00(2H,m),2.44-2.50(2H,m),2.75(3H,s),2.83(3H,s),3.43-3.47(2H,m),4.06(2H,t),4.53(1H,q),4.72(1H,t),5.25(1H,d),6.94(1H,dd),7.06(1H,dd),7.22(1H,dd),7.34(1H,s),7.43(1H,d),7.66(1H,d),7.72(1H,d),9.47(1H,s),11.97(1H,s). MS (m/z):460[(M+H) ⁺]
6		NMR(DMSO-d ₆):3.43(2H,t),4.54-4.64(2H,m),4.71-4.79(2H,m),5.11(1H,d),5.17(1H,t),7.22(1H,d),7.42(2H,d),7.48(1H,d),7.72-7.78(3H,m),10.26(1H,s),11.90(1H,s). MS (m/z):359[(M-H) ⁻]
7		NMR(DMSO-d ₆):3.55-3.56(3H,m),4.38-4.46(3H,m),5.18(1H,d),7.23(1H,dd),7.33(1H,dd),7.40-7.50(2H,m),7.71(2H,d),7.74(1H,d),10.24(1H,s),11.93(1H,s). MS (m/z):361[(M+H) ⁺]

表 3 (続き)

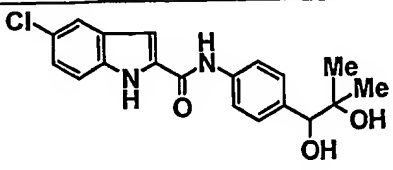
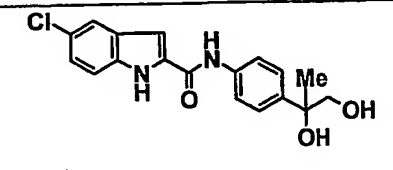
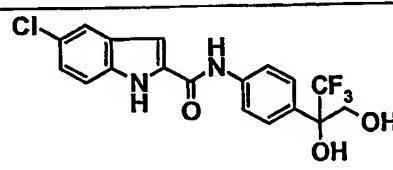
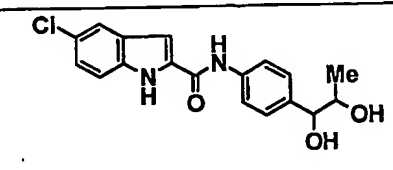
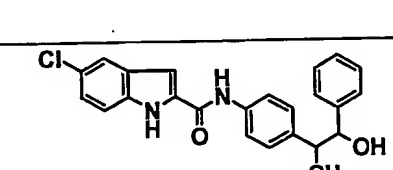
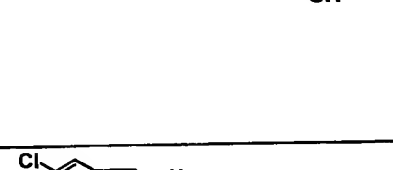
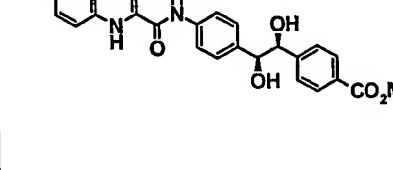
8		NMR(DMSO-d ₆):0.98(3H,s),1.07(3H,s),4.21(1H,s),4.31(1H,d),5.13(1H,d),7.22(1H,dd),7.33(2H,d),7.38-7.50(2H,m),7.69(2H,d),7.77(1H,d),10.23(1H,s),11.93(1H,s). MS (m/z):359[(M+H) ⁺]
9		NMR(DMSO-d ₆):1.40(3H,s),3.40(2H,d),4.64(1H,t),4.82(1H,s),7.22(1H,dd),7.40(1H,d),7.44(2H,d),7.47(1H,d),7.69(2H,d),7.76(1H,d),10.23(1H,s),11.92(1H,s). MS (m/z):345[(M+H) ⁺]
10		NMR(DMSO-d ₆):3.86-3.94(2H,m),5.15(1H,t),6.38(1H,s),7.23(1H,dd),7.42(1H,d),7.48(1H,d),7.58(2H,d),7.78(1H,d),7.80(2H,d),10.34(1H,s),11.96(1H,s). MS (m/z):399[(M+H) ⁺]
11		NMR(DMSO-d ₆):0.85(3Hx5/9,d),1.01(3Hx4/9,d),3.64-3.69(1H,m),4.27(1Hx5/9,d),4.34(1Hx4/9,d),4.37-4.75(1H,m),5.00-5.25(1H,m),7.20(1H,dd),7.30(1H,d),7.38(1H,s),7.47(1H,d),7.70-7.75(3H,m),9.90-10.50(1H,brs),11.98(1H,brs). MS (m/z):345[(M+H) ⁺]
12		NMR(DMSO-d ₆):4.55-4.60(2H,m),5.18(1Hx1/6,d),5.20(1Hx1/6,d),5.33(1Hx5/6,d),5.35(1Hx5/6,d),7.05-7.27(7H,m),7.38(1Hx5/6,d),7.40(1Hx1/6,d),7.45-7.50(1H,m),7.58(2Hx5/6,d),7.66(2Hx1/6,d),7.76(1Hx5/6,d),7.81(1Hx1/6,d),10.17(1Hx5/6,s),10.22(1Hx1/6,s),11.90(1Hx5/6,s),12.03(1Hx1/6,s). MS (m/z):407[(M+H) ⁺]
13		NMR(DMSO-d ₆):3.82(3H,s),4.62(1H,d),4.71(1H,d),5.48(1H,brs),5.60(1H,brs),7.07(2H,d),7.22(1H,dd),7.26(2H,d),7.37(1H,s),7.47(1H,d),7.60(2H,d),7.75(1H,d),7.78(2H,d),10.26(1H,s),12.03(1H,s). MS (m/z):465[(M+H) ⁺]
14		NMR(DMSO-d ₆):3.84(3H,s),4.60(1H,dd),4.67(1H,dd),5.31(1H,d),5.44(1H,d),7.22(2H,d),7.23(1H,dd),7.37-7.40(3H,m),7.47(1H,d),7.67(2H,d),7.77(1H,d),7.85(2H,d),10.23(1H,s),11.92(1H,s). MS (m/z):465[(M+H) ⁺]

表3 (続き)

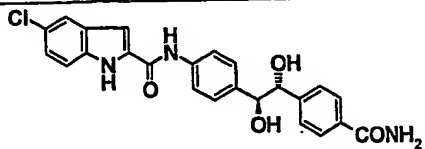
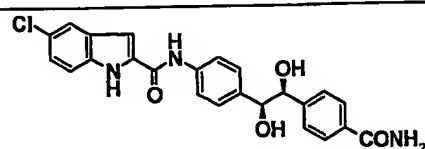
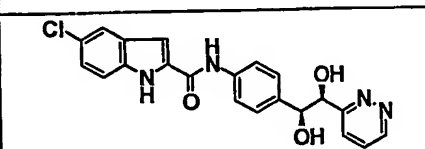
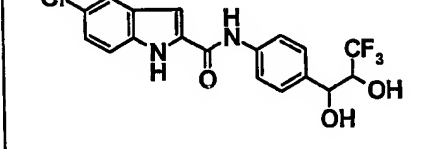
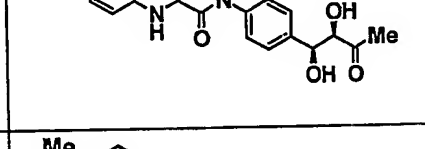
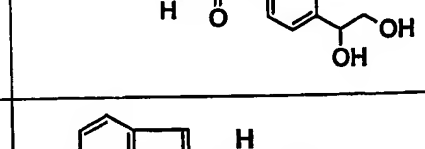
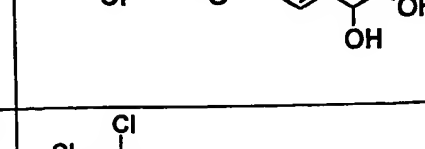
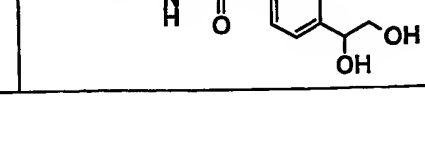
15		NMR(DMSO-d ₆): 4.59(1H, dd), 4.65(1H, dd), 5.26(1H, d), 5.34(1H, d), 7.16-7.24(3H, m), 7.26(1H, brs), 7.30(2H, d), 7.40(1H, brs), 7.47(1H, d), 7.67(2H, d), 7.76(2H, d), 7.77(1H, d), 7.89(1H, brs), 10.23(1H, s), 11.93(1H, s). MS (m/z): 450[(M+H) ⁺]
16		NMR(DMSO-d ₆): 4.60(1H, dd), 4.67(1H, dd), 5.39(1H, d), 5.46(1H, d), 7.09(2H, d), 7.17(2H, d), 7.22(1H, dd), 7.25(1H, brs), 7.38(1H, s), 7.46(1H, d), 7.60(2H, d), 7.70(2H, d), 7.76(1H, d), 7.85(1H, brs), 10.19(1H, s), 11.91(1H, s). MS (m/z): 450[(M+H) ⁺]
17		NMR(DMSO-d ₆): 4.88(1H, t), 4.94(1H, dd), 5.40(1H, d), 5.69(1H, d), 7.22(1H, dd), 7.27(2H, d), 7.39(1H, s), 7.47(1H, d), 7.62-7.68(4H, m), 7.76(1H, d), 9.06(1H, dd), 10.22(1H, s), 11.92(1H, s). MS (m/z): 409[(M+H) ⁺]
18		NMR(DMSO-d ₆): 3.91-4.09(1H, m), 4.55-4.79(1H, m), 5.56-5.67(1H, m), 6.15-6.20(1H, m), 7.22(1H, d), 7.37-7.44(3H, m), 7.47(1H, d), 7.72-7.79(3H, m), 10.28(1H, s), 11.94(1H, s). MS (m/z): 399[(M+H) ⁺]
19		NMR(DMSO-d ₆): 3.31(3H, s), 4.06(1H, dd), 4.90(1H, dd), 5.11(1H, d), 5.42(1H, d), 7.22(1H, dd), 7.37(2H, d), 7.40(1H, s), 7.47(1H, d), 7.68(2H, d), 7.77(1H, s), 10.25(1H, s), 11.93(1H, s). MS (m/z): 373[(M+H) ⁺]
20		NMR(DMSO-d ₆): 2.38(3H, s), 3.43(2H, t), 4.52(1H, q), 4.68(1H, t), 5.17(1H, d), 7.05(1H, dd), 7.30-7.37(4H, m), 7.44(1H, s), 7.77(2H, d), 10.12(1H, s), 11.58(1H, s). MS (m/z): 311[(M+H) ⁺]
21		NMR(DMSO-d ₆): 3.44(2H, t), 4.53(1H, dt), 4.70(1H, dd), 5.19(1H, d), 7.29(1H, d), 7.34(2H, d), 7.45(1H, d), 7.69-7.73(3H, m), 10.29(1H, s), 12.04(1H, s). MS (m/z): 365[(M+H) ⁺]
22		NMR(DMSO-d ₆): 3.44(2H, t), 4.53(1H, dt), 4.71(1H, dd), 5.21(1H, d), 7.33-7.35(2H, m), 7.40(1H, d), 7.46(1H, d), 7.57(1H, s), 7.74(2H, d), 10.38(1H, s), 12.30(1H, s). MS (m/z): 365[(M+H) ⁺]

表 3 (続き)

23		NMR(DMSO-d ₆):3.43(2H,t),4.53(1H,q),4.69(1H,t),5.18(1H,d),7.33(2H,d),7.44(1H,d),7.65(1H,s),7.72(2H,d),8.20(1H,s),10.32(1H,s),12.02(1H,s). MS (m/z):365[(M+H) ⁺]
24		NMR(DMSO-d ₆):3.44(2H,t),4.53(1H,dt),4.70(1H,t),5.19(1H,d),7.34(2H,d),7.42(1H,s),7.42(1H,d),7.72(2H,d),7.80(1H,d),10.32(1H,s),12.13(1H,s). MS (m/z):365[(M+H) ⁺]
25		NMR(DMSO-d ₆):3.43(2H,t),4.52(1H,dt),4.69(1H,t),5.19(1H,d),7.29-7.34(3H,m),7.46(1H,dd),7.64-7.67(2H,m),7.75(1H,d),9.86(1H,s),11.82(1H,s). MS (m/z):349[(M+H) ⁺]
26		NMR(DMSO-d ₆):3.43(2H,t),4.53(1H,dt),4.70(1H,t),5.20(1H,d),7.33-7.36(3H,m),7.52(1H,d),7.63(1H,d),7.66-7.72(2H,m),10.04(1H,s),12.29(1H,s). MS (m/z):365[(M+H) ⁺]
27		NMR(DMSO-d ₆):3.43(2H,t),4.52(1H,dt),4.70(1H,dd),5.20(1H,d),7.33-7.35(3H,m),7.52-7.54(2H,m),7.65-7.68(2H,m),10.11(1H,s),12.39(1H,s). MS (m/z):410[(M+H) ⁺]
28		NMR(DMSO-d ₆):3.43(2H,t),4.52(1H,q),4.70(1H,t),5.19(1H,d),7.30-7.35(2H,m),7.40-7.45(1H,m),7.72(2H,d),7.92(1H,d),10.26(1H,s),11.95(1H,s). MS (m/z):373[(M-H) ⁻]
29		NMR(DMSO-d ₆):3.44(2H,t),4.53(1H,q),4.71(1H,t),5.20(1H,d),7.20(1H,dd),7.33(2H,d),7.48-7.56(2H,m),7.70-7.75(3H,m),10.29(1H,s),12.02(1H,s). MS (m/z):381[(M+H) ⁺]
30		NMR(DMSO-d ₆):3.31(2H,t),4.49(1H,q),4.67(1H,t),5.17(1H,d),5.50(2H,s),7.24-7.30(3H,m),7.32-7.46(6H,m),7.52-7.58(2H,m),7.91(1H,d),9.33(1H,s),11.64(1H,s). MS (m/z):435[(M-H) ⁻]

表 3 (続き)

31		NMR(DMSO-d ₆): 3.12-3.18(2H, m), 3.43(2H, t), 3.82(2H, q), 4.52(1H, q), 4.67(1H, t), 5.17(1H, d), 5.94(1H, t), 7.22(1H, dd), 7.32(2H, d), 7.43(1H, d), 7.64(2H, d), 7.73(1H, d), 11.05(1H, s), 11.68(1H, s). MS (m/z): 373[(M-H) ⁻]
32		NMR(DMSO-d ₆): 2.76-2.82(2H, m), 3.17-3.22(2H, m), 3.88-3.95(1H, m), 4.30-4.40(1H, m), 5.24(1H, t), 5.80-5.85(2H, m), 6.56(2H, d), 7.18-7.30(9H, m), 7.41(1H, t), 7.65(1H, t), 7.84(1H, d), 7.98(1H, d), 11.80(1H, s). MS (m/z): 435[(M+H) ⁺]
33		NMR(DMSO-d ₆): 3.47-3.55(1H, m), 3.60-3.75(1H, m), 4.58-4.64(2H, m), 4.64-4.72(1H, m), 5.25-5.32(1H, m), 7.01(1H, s), 7.25(1H, dd), 7.47(1H, d), 7.62(1H, d), 7.76(1H, d), 12.07(1H, s), 12.76(1H, s). MS (m/z): 338[(M+H) ⁺]
34		NMR(DMSO-d ₆): 3.12-3.18(2H, m), 3.43(2H, t), 3.82(2H, q), 4.52(1H, q), 4.67(1H, t), 5.17(1H, d), 5.94(1H, t), 7.22(1H, dd), 7.32(2H, d), 7.43(1H, d), 7.64(2H, d), 7.73(1H, d), 11.05(1H, s), 11.68(1H, s). MS (m/z): 338[(M+H) ⁺]
35		NMR(DMSO-d ₆): 3.42(2H, t), 3.88(3H, s), 4.50(1H, q), 4.66(1H, t), 5.13(1H, d), 7.15-7.30(4H, m), 7.53(1H, d), 7.69(2H, d), 8.20(1H, d), 8.25(1H, s), 9.68(1H, s). MS (m/z): 311[(M+H) ⁺]
36		NMR(DMSO-d ₆): 3.43(2H, t), 4.51(1H, dt), 4.68(1H, t), 5.15(1H, d), 7.30(2H, d), 7.36(1H, d), 7.69(2H, d), 8.17(1H, d), 8.43(1H, brs), 9.81(1H, s), 12.25(1H, s). MS (m/z): 365[(M+H) ⁺]
37		NMR(DMSO-d ₆): 3.38-3.45(2H, m), 4.47-4.53(1H, m), 4.69(1H, t), 5.17(1H, d), 7.10(1H, s), 7.24-7.34(3H, m), 7.64-7.69(2H, m), 9.97(1H, s), 12.01(1H, s). MS (m/z): 337[(M+H) ⁺]
38		NMR(DMSO-d ₆): 3.42(2H, t), 4.51(1H, q), 4.67(1H, t), 5.17(1H, d), 7.31(2H, d), 7.36(1H, s), 7.67(2H, d), 10.04(1H, s), 12.60(1H, s). MS (m/z): 369[(M-H) ⁻]
39		NMR(DMSO-d ₆): 3.42(2H, t), 4.50(1H, q), 4.67(1H, t), 5.16(1H, d), 7.22(1H, s), 7.28-7.31(3H, m), 7.66(2H, d), 9.92(1H, s), 12.03(1H, s). MS (m/z): 335[(M-H) ⁻]

表 3 (続き)

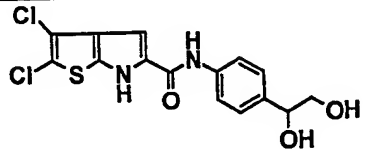
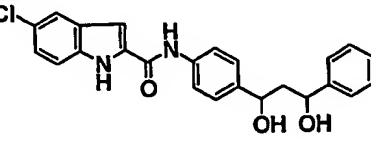
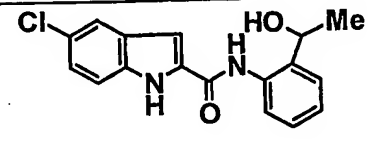
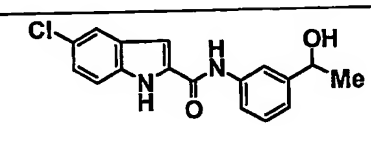
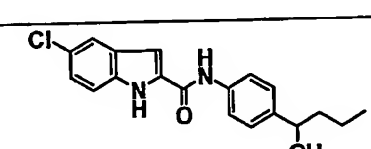
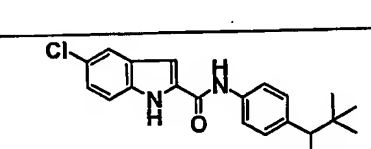
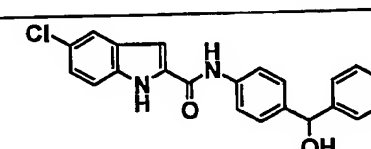
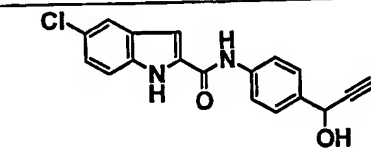
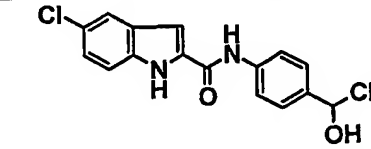
40		NMR(DMSO-d ₆):3.42(2H,t),4.51(1H,q),4.68(1H,t),5.16(1H,d),7.30(2H,d),7.38(1H,s),7.68(2H,d),10.02(1H,s),12.21(1H,s). MS (m/z):369[(M-H) ⁻]
41		NMR(DMSO-d ₆):1.76-1.85,2.03-2.09(2H,m),4.51-4.57(1H,m),4.76-4.82(1H,m),5.23-5.30(2H,m),7.19-7.26(2H,m),7.29-7.35(6H,m),7.40(1H,brs),7.47(1H,d),7.72-7.77(3H,m),10.25-10.26(1H,m),11.92(1H,s). MS (m/z):419[(M-H) ⁻]
42		NMR(DMSO-d ₆):1.40(3H,d),4.97-5.05(1H,m),6.07(1H,d),7.11(1H,s),7.17(1H,t),7.23(1H,dd),7.27-7.34(1H,m),7.37(1H,d),7.48(1H,d),7.77(1H,d),7.95(1H,d),10.61(1H,s),12.04(1H,s). MS (m/z):315[(M+H) ⁺]
43		NMR(DMSO-d ₆):1.34(3H,d),4.66-4.78(1H,m),5.20(1H,d),7.08(1H,d),7.23(1H,d),7.30(1H,t),7.40-7.50(2H,m),7.70-7.82(3H,m),10.26(1H,s),11.91(1H,s). MS (m/z):315[(M+H) ⁺]
44		NMR(DMSO-d ₆):0.87(3H,t),1.20-1.40(2H,m),1.48-1.66(2H,m),4.45-4.53(1H,m),5.05(1H,d),7.22(1H,dd),7.30(2H,d),7.40(1H,d),7.47(1H,d),7.71(2H,d),7.77(1H,d),10.24(1H,s),11.92(1H,s). MS (m/z):343[(M+H) ⁺]
45		NMR(DMSO-d ₆):0.84(9H,s),4.22(1H,d),5.11(1H,d),7.18-7.30(3H,m),7.40(1H,s),7.47(1H,d),7.71(2H,d),7.77(1H,s),10.24(1H,s),11.93(1H,s). MS (m/z):355[(M-H) ⁻]
46		NMR(DMSO-d ₆):5.69(1H,d),5.85(1H,d),7.00-7.50(10H,m),7.60-7.80(3H,m),10.25(1H,s),11.93(1H,s). MS (m/z):377[(M+H) ⁺]
47		NMR(DMSO-d ₆):5.33(1H,dd),5.99(1H,d),7.22(1H,dd),7.40-7.50(4H,m),7.76-7.80(3H,m),10.31(1H,s),11.94(1H,s). MS (m/z):325[(M+H) ⁺]
48		NMR(DMSO-d ₆):5.07-5.17(1H,m),6.79(1H,d),7.23(1H,dd),7.43(1H,d),7.45-7.52(3H,m),7.78(1H,d),7.83(2H,d),10.36(1H,s),11.96(1H,s). MS (m/z):369[(M+H) ⁺]

表 3 (続き)

49		NMR(DMSO-d ₆):2.54-2.70(2H,m),4.83-4.90(1H,m),5.61(1H,d),7.22(1H,dd),7.32-7.43(3H,m),7.47(1H,d),7.74-7.79(3H,m),10.29(1H,s),11.94(1H,s). MS (m/z):383[(M+H) ⁺]
50		NMR(DMSO-d ₆):3.27(3H,s),3.35-3.43(2H,m),4.66-4.70(1H,br),5.31(1H,d),7.22(1H,dd),7.34(2H,d),7.40(1H,s),7.47(1H,d),7.73(2H,d),7.77(1H,d),10.26(1H,s),11.94(1H,s). MS (m/z):345[(M+H) ⁺]
51		NMR(DMSO-d ₆):4.03(2H,d),4.89-4.93(1H,m),5.60(1H,d),6.90-6.95(3H,m),7.22-7.29(3H,m),7.42-7.49(4H,m),7.77-7.79(3H,m),10.30(1H,s),11.95(1H,s). MS (m/z):407[(M+H) ⁺]
52		NMR(DMSO-d ₆):2.67(1H,dd),2.76(1H,dd),3.32(3H,s),4.99(1H,dt),5.34(1H,d),7.22(1H,dd),7.35(2H,d),7.40(1H,s),7.47(1H,d),7.74(2H,d),7.77(1H,d),10.26(1H,s),11.93(1H,s). MS (m/z):357[(M+H) ⁺]
53		NMR(DMSO-d ₆):1.15(3H,t),4.02-4.16(2H,m),5.09(1H,s),5.97-6.03(1H,m),7.23(1H,dd),7.38-7.42(2H,m),7.48(1H,d),7.75-7.80(3H,m),10.32(1H,s),11.95(1H,s). MS (m/z):373[(M+H) ⁺]
54		NMR(DMSO-d ₆):1.44(6H,s),4.96(1H,s),7.22(1H,dd),7.41(1H,d),7.43-7.50(3H,m),7.71(2H,d),7.77(1H,d),10.23(1H,s),11.93(1H,s). MS (m/z):329[(M+H) ⁺]
55		NMR(DMSO-d ₆):7.24(1H,dd),7.45(1H,d),7.48(1H,d),7.68(2H,d),7.79(1H,d),7.94(2H,d),8.65(1H,brs),10.49(1H,s),11.99(1H,s). MS (m/z):437[(M+H) ⁺]
56		NMR(DMSO-d ₆):1.51(3H,t),1.64(3H,s),4.03-4.13(2H,m),5.91(1H,s),7.22(1H,dd),7.41(1H,d),7.47(3H,d),7.75(2H,d),7.77(1H,d),10.30(1H,s),11.94(1H,s). MS (m/z):387[(M+H) ⁺]

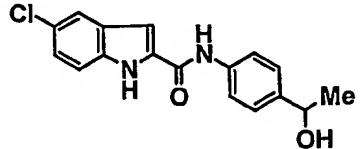
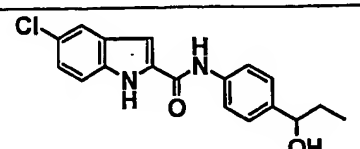
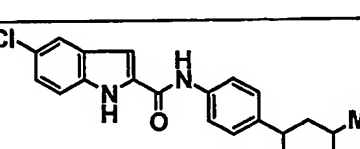
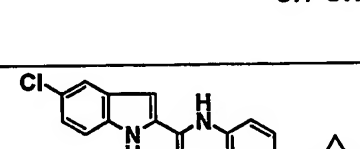
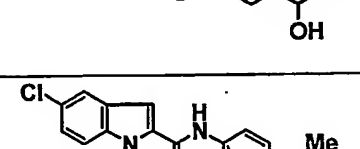
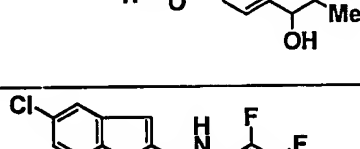
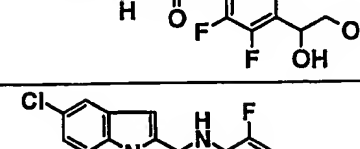
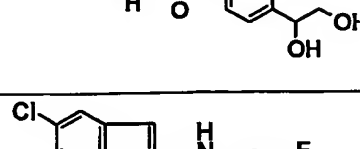
57		NMR(DMSO-d ₆):1.33(3H,d),4.66-4.75(1H,m),5.10(1H,d),7.22(1H,dd),7.34(2H,d),7.40(1H,d),7.47(1H,d),7.72(2H,d),7.77(1H,d),10.25(1H,s),11.93(1H,s). MS (m/z):315[(M+H) ⁺]
58		NMR(DMSO-d ₆):0.83(3H,t),1.56-1.68(2H,m),4.43(1H,dt),5.06(1H,d),7.22(1H,dd),7.30(2H,d),7.40(1H,d),7.47(1H,d),7.72(2H,d),7.77(1H,d),10.24(1H,s),11.92(1H,s). MS (m/z):329[(M+H) ⁺]
59		NMR(DMSO-d ₆):1.06-1.20(3H,m),1.51-1.82(2H,m),3.60-3.84(1H,m),4.23-4.73(2H,m),5.04-5.17(1H,m),7.22(1H,dd),7.29-7.38(2H,m),7.40-7.41(1H,m),7.47(1H,d),7.71-7.78(3H,m),10.25-10.29(1H,m),11.92(1H,s). MS (m/z):357[(M-H) ⁻]
60		NMR(DMSO-d ₆):0.28-0.49(4H,m),0.98-1.09(1H,m),3.90-3.99(1H,m),5.12(1H,d),7.22(1H,dd),7.37(2H,d),7.40(1H,s),7.43(1H,d),7.67-7.79(3H,m),10.25(1H,s),11.93(1H,s). MS (m/z):341[(M+H) ⁺]
61		NMR(DMSO-d ₆):0.75(3H,d),0.88(3H,d),1.76-1.85(1H,m),4.22(1H,dd),5.04(1H,d),7.22(1H,dd),7.27(2H,d),7.40(1H,s),7.47(1H,d),7.72(2H,d),7.76(1H,d),10.24(1H,s),11.92(1H,s). MS (m/z):343[(M+H) ⁺]
62		NMR(DMSO-d ₆):3.62-3.80(2H,m),4.94-5.06(2H,m),5.81-5.87(1H,m),7.26(1H,dd),7.42(1H,brs),7.47(1H,d),7.80(1H,d),10.62(1H,s),12.08(1H,s). MS (m/z):403[(M+H) ⁺]
63		NMR(DMSO-d ₆):3.45-3.49(2H,m),4.57(1H,dt),4.77(1H,dd),5.38(1H,d),7.18-7.27(3H,m),7.38(1H,d),7.46(1H,d),7.51-7.56(1H,m),7.76(1H,d),10.15(1H,s),11.96(1H,s). MS (m/z):349[(M+H) ⁺]
64		NMR(DMSO-d ₆):3.40-3.51(2H,m),4.77-4.83(2H,m),5.33(1H,d),7.23(1H,dd),7.41-7.48(3H,m),7.54(1H,dd),7.71(1H,dd),7.79(1H,d),10.41(1H,s),11.98(1H,s). MS (m/z):347[(M-H) ⁻]

表 3 (続き)

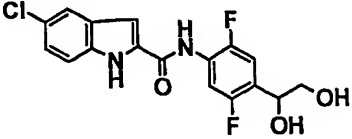
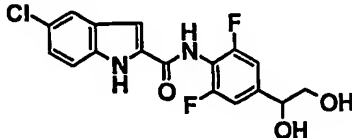
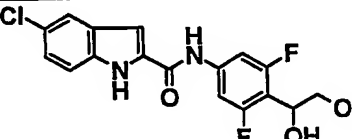
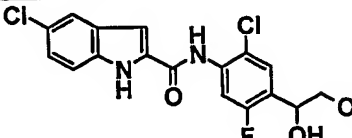
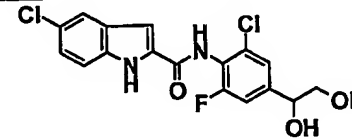
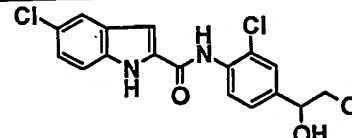
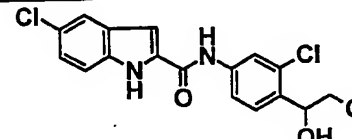
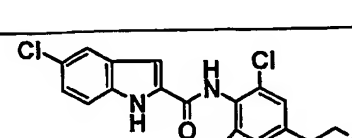
65		NMR(DMSO-d ₆):3.45-3.50(2H,m),4.78-4.90(2H,m),5.52(1H,d),7.24(1H,dd),7.31-7.38(1H,m),7.41(1H,s),7.44-7.58(2H,m),7.77(1H,d),10.25(1H,s),12.01(1H,s). MS (m/z):367[(M+H) ⁺]
66		NMR(DMSO-d ₆):3.46-3.56(2H,m),4.59(1H,q),4.83(1H,t),5.53(1H,d),7.17(2H,d),7.23(1H,dd),7.37(1H,s),7.46(1H,d),7.78(1H,d),10.19(1H,s),11.98(1H,s). MS (m/z):367[(M+H) ⁺]
67		NMR(DMSO-d ₆):3.54-3.60(1H,m),3.69-3.76(1H,m),4.81-4.88(2H,m),5.41(1H,d),7.25(1H,dd),7.41(1H,d),7.46-7.51(3H,m),7.81(1H,d),10.53(1H,s),12.02(1H,s). MS (m/z):365[(M-H) ⁻]
68		NMR(DMSO-d ₆):3.46-3.56(2H,m),4.83(1H,q),4.89(1H,t),5.56(1H,d),7.24(1H,dd),7.40(1H,d),7.47(1H,d),7.52(1H,d),7.59(1H,d),7.78(1H,d),10.14(1H,s),12.02(1H,s). MS (m/z):383[(M+H) ⁺]
69		NMR(DMSO-d ₆):3.44-3.54(2H,m),4.56-4.61(1H,m),4.83-4.88(1H,m),5.55(1H,s),7.23(1H,dd),7.29(1H,d),7.40(2H,d),7.46(1H,d),7.78(1H,d),10.23(1H,s),11.99(1H,s). MS (m/z):383[(M+H) ⁺]
70		NMR(DMSO-d ₆):3.45-3.52(2H,m),4.57(1H,dt),4.79(1H,dd),5.41(1H,d),7.23(1H,dd),7.35(1H,dd),7.37(1H,s),7.46(1H,d),7.51(1H,d),7.53(1H,d),7.76(1H,d),10.09(1H,s),11.97(1H,s). MS (m/z):365[(M+H) ⁺]
71		NMR(DMSO-d ₆):3.33-3.37(1H,m),3.48-3.54(1H,m),4.80-4.84(1H,m),4.87-4.91(1H,m),5.41(1H,d),7.23(1H,dd),7.41(1H,s),7.48(1H,d),7.54(1H,d),7.72(1H,d),7.79(1H,d),7.93(1H,d),10.39(1H,s),11.96(1H,s). MS (m/z):363[(M-H) ⁻]
72		NMR(DMSO-d ₆):3.46-3.58(2H,m),4.60(1H,q),4.86(1H,t),5.56(1H,d),7.23(1H,dd),7.39(1H,s),7.46(1H,d),7.54(2H,s),7.78(1H,d),10.36(1H,s),11.98(1H,s). MS (m/z):398[(M-H) ⁻]

表 3 (続き)

73		NMR(DMSO-d ₆):3.43-3.49(1H,m),3.50-3.56(1H,m),4.58(1H,t),4.79(1H,s),5.38(1H,s),7.23(1H,d),7.47(1H,d),7.59(1H,s),7.72(1H,s),7.79(1H,dd),8.16(1H,d),8.35(1H,d),10.88(1H,s),11.98(1H,s). MS (m/z):332[(M+H) ⁺]
74		NMR(DMSO-d ₆):3.46-3.53(1H,m),3.64-3.72(1H,m),4.56-4.61(1H,m),4.67(1H,brs),5.35(1H,brs),7.24(1H,dd),7.42(1H,brs),7.46-7.52(2H,m),7.79(1H,d),8.16(1H,dd),8.87(1H,d),11.72(1H,s),12.00(1H,s). MS (m/z):332[(M+H) ⁺]
75		NMR(DMSO-d ₆):3.52(1H,dt),3.60(1H,dt),4.67(1H,dt),4.90(1H,t),5.59(1H,d),7.24(1H,dd),7.40(1H,d),7.47(1H,d),7.77(1H,d),7.96(1H,d),8.43(1H,d),10.81(1H,s),11.99(1H,s). MS (m/z):366[(M+H) ⁺]
76		NMR(DMSO-d ₆):3.47(2H,d),3.60-4.10(2H,m),4.76(1H,dd),7.23(1H,dd),7.47(1H,d),7.60(1H,d),7.72(1H,d),7.83(1H,d),8.02(1H,d),10.80(1H,s),11.97(1H,s). MS (m/z):346[(M+H) ⁺]
77		NMR(DMSO-d ₆):3.57-3.63(1H,m),3.70-3.74(1H,m),4.68(1H,q),4.75(1H,t),5.57(1H,d),7.25(1H,d),7.48(1H,d),7.64(1H,d),7.76(1H,d),8.52(1H,d),9.36(1H,d),11.23(1H,s),12.06(1H,s). MS (m/z):333[(M+H) ⁺]
78		NMR(DMSO-d ₆):3.48-3.53(1H,m),3.58-3.63(1H,m),4.62(1H,t),4.88(1H,s),5.54(1H,s),7.24(1H,d),7.46-7.53(2H,m),7.74(1H,d),8.68(2H,s),11.07(1H,s),11.96(1H,s). MS (m/z):333[(M+H) ⁺]
79		NMR(DMSO-d ₆):2.31(3H,s),3.34-3.46(2H,m),4.70-4.76(2H,m),5.09(1H,d),7.22(1H,dd),7.38(2H,d),7.47(1H,d),7.52(1H,d),7.61(1H,dd),7.76(1H,d),10.17(1H,s),11.90(1H,s). MS (m/z):345[(M+H) ⁺]
80		NMR(DMSO-d ₆):2.25(3H,s),3.45(2H,t),4.50-4.56(1H,m),4.72(1H,t),5.20(1H,d),7.17-7.36(5H,m),7.46(1H,d),7.75(1H,d),9.92(1H,s),11.92(1H,s). MS (m/z):345[(M+H) ⁺]

表3 (続き)

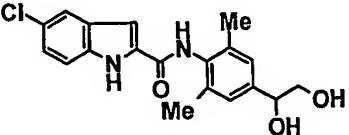
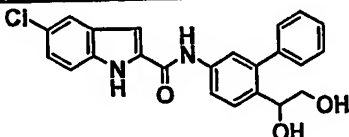
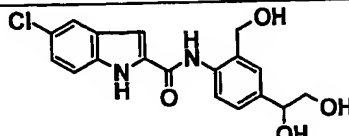
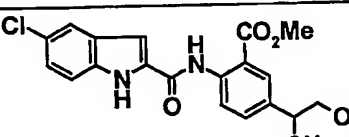
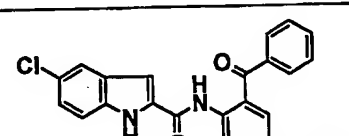
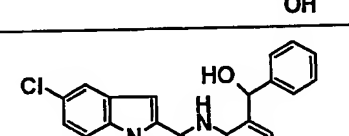
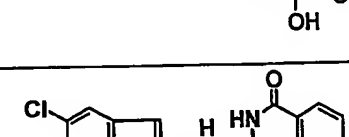
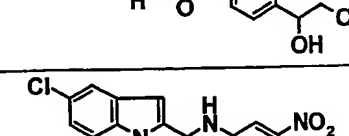
81		NMR(DMSO-d ₆):2.19(6H,s),3.42-3.48(2H,m),4.46-4.52(1H,m),4.71(1H,t),5.18(1H,d),7.09(2H,s),7.21(1H,dd),7.34(1H,brs),7.45(1H,d),7.75(1H,d),9.82(1H,s),11.92(1H,s). MS (m/z):359[(M+H) ⁺]
82		NMR(DMSO-d ₆):3.34-3.43(2H,m),4.58-4.63(2H,m),5.06(1H,d),7.21(1H,dd),7.37-7.50(7H,m),7.54(1H,d),7.61(1H,d),7.77(1H,d),7.84(1H,dd),10.24(1H,s),11.91(1H,s). MS (m/z):405[(M-H) ⁻]
83		NMR(DMSO-d ₆):3.45(2H,t),4.55(1H,q),4.61(2H,d),4.72(1H,t),5.22(1H,d),5.60(1H,t),7.19(1H,s),7.23(1H,dd),7.27(1H,dd),7.42(1H,d),7.47(1H,d),7.65(1H,d),7.76(1H,d),10.15(1H,s),12.00(1H,s). MS (m/z):361[(M+H) ⁺]
84		NMR(DMSO-d ₆):3.40-3.52(2H,m),3.94(3H,s),4.58(1H,dd),4.75(1H,t),5.39(1H,d),7.17(1H,d),7.25(1H,dd),7.48(1H,d),7.64(1H,dd),7.84(1H,d),8.03(1H,d),8.48(1H,d),11.64(1H,s),12.13(1H,s). MS (m/z):389[(M+H) ⁺]
85		NMR(DMSO-d ₆):3.41-3.49(2H,m),4.57(1H,dt),4.74(1H,t),5.34(1H,d),7.17-7.21(2H,m),7.38(1H,d),7.44(1H,s),7.49(2H,t),7.57-7.62(2H,m),7.73-7.78(4H,m),10.83(1H,s),11.91(1H,s). MS (m/z):435[(M+H) ⁺]
86		NMR(DMSO-d ₆):3.43-3.46(2H,m),4.53(1H,dt),4.72(1H,dd),5.22-5.25(1H,m),6.00(1H,s),6.78-6.81(1H,m),7.06(1H,s),7.13-7.17(1H,m),7.21-7.30(4H,m),7.34(2H,d),7.42(1H,s),7.45(1H,d),7.78(1H,d),7.88(1H,d),10.38(1H,s),11.97(1H,s). MS (m/z):435[(M-H) ⁻]
87		NMR(DMSO-d ₆):3.45-3.51(2H,m),4.55-4.61(1H,m),4.73-4.81(1H,m),5.31-5.36(1H,m),7.19-7.30(3H,m),7.44-7.67(6H,m),7.76(1H,d),7.96-8.01(2H,m),10.08(1H,s),10.14(1H,s),12.05(1H,s). MS (m/z):450[(M+H) ⁺]
88		NMR(DMSO-d ₆):3.42-3.50(2H,m),4.88(1H,t),5.09(1H,q),5.59(1H,d),7.25(1H,dd),7.44-7.50(3H,m),7.77-7.81(3H,m),8.08(1H,dd),8.41(1H,d),10.65(1H,s),12.01(1H,s). MS (m/z):374[(M-H) ⁻]

表 3 (続き)

89		NMR(DMSO-d ₆):3.44-3.58(2H,m),4.62-4.69(1H,m),4.83(1H,t),5.55(1H,d),7.25(1H,dd),7.36(1H,brs),7.46(1H,d),7.70-7.78(2H,m),7.81(1H,d),7.98(1H,s),10.79(1H,s),12.07(1H,s). MS (m/z):376[(M+H) ⁺]
90		NMR(DMSO-d ₆):3.20-3.50(2H,m),3.80(3H,s),4.63(1H,t),4.83-4.89(1H,m),5.00(1H,d),7.23(1H,d),7.34-7.49(5H,m),7.77(1H,d),10.23(1H,s),11.93(1H,s). MS (m/z):361[(M+H) ⁺]
91		NMR(DMSO-d ₆):3.44-3.52(2H,m),4.61(1H,q),4.81(1H,t),5.47(1H,d),7.23(1H,dd),7.36-7.42(3H,m),7.46(1H,d),7.58(1H,d),7.78(1H,d),10.20(1H,s),11.98(1H,s). MS (m/z):415[(M+H) ⁺]
92		NMR(DMSO-d ₆):3.37-3.46(2H,m),4.84-4.90(2H,m),5.50(1H,d),7.24(1H,dd),7.44(1H,d),7.48(1H,d),7.76(1H,d),7.80(1H,d),8.09(1H,dd),8.17(1H,d),10.54(1H,s),11.99(1H,d). MS (m/z):399[(M+H) ⁺]
93		NMR(DMSO-d ₆):3.46-3.58(2H,m),4.67(1H,q),4.84(1H,dd),5.52(1H,d),7.23(1H,dd),7.34(1H,d),7.46(1H,d),7.50(1H,d),7.69(1H,d),7.76-7.78(2H,m),10.14(1H,s),11.96(1H,s). MS (m/z):399[(M+H) ⁺]
94		NMR(DMSO-d ₆):3.50-3.59(1H,m),3.66-3.74(1H,m),4.88(1H,t),5.32-5.40(1H,m),5.47(1H,d),7.23(1H,dd),7.46-7.62(5H,m),7.70(1H,d),7.79(1H,brs),8.03(1H,d),8.22(1H,d),10.48(1H,s),11.97(1H,s). MS (m/z):381[(M+H) ⁺]
95		NMR(DMSO-d ₆):3.45-3.52(2H,m),4.57(1H,q),4.83(1H,t),5.52(1H,d),7.16(2H,d),7.36(1H,s),9.96(1H,s),12.66(1H,s). MS (m/z):407[(M+H) ⁺]
96		NMR(DMSO-d ₆):3.41(2H,d),4.47(1H,t),4.50-5.50(2H,m),6.80(1H,dd),6.94(1H,s),7.21(1H,d),7.33(1H,s),7.45(1H,d),7.56(1H,d),7.74(1H,d),9.54(1H,s),9.70(1H,s),11.97(1H,s). MS (m/z):347[(M+H) ⁺]

97		NMR(DMSO-d ₆):3.43(2H,t),4.53(1H,q),4.68(1H,t),5.18(1H,d),7.18(1H,dd),7.30-7.37(3H,m),7.64(2H,d),7.81(1H,d),9.48(1H,s),10.83(1H,s),11.19(1H,s). MS (m/z):347[(M+H) ⁺]
98		NMR(DMSO-d ₆):3.43-3.50(2H,m),4.55-4.65(2H,m),5.03(2H,s),5.16(1H,d),6.92(1H,dd),7.04(1H,d),7.10(1H,d),7.20(1H,dd),7.37(1H,d),7.47(1H,d),7.74(1H,d),9.99(1H,s),11.85(1H,s). MS (m/z):346[(M+H) ⁺]
99		NMR(DMSO-d ₆):3.30-3.70(6H,m),4.43-4.48(1H,m),6.68(1H,dd),6.87(1H,d),7.16-7.24(2H,m),7.30(1H,d),7.47(1H,d),7.69(1H,d),9.57(1H,s),11.68(1H,s). MS (m/z):346[(M+H) ⁺]
100		NMR(DMSO-d ₆):1.10(3H,t),1.98-2.03(2H,m),3.45(2H,t),3.96-4.08(4H,m),4.52(1H,q),4.72(1H,t),5.25(1H,d),6.95(1H,d),7.06(1H,s),7.20-7.25(1H,m),7.30(1H,s),7.46(1H,d),7.67(1H,d),7.72(1H,s),9.40(1H,s),11.96(1H,s). MS (m/z):461[(M+H) ⁺]
101		NMR(DMSO-d ₆):3.45-3.50(2H,m),3.85(3H,s),4.52-4.58(1H,m),4.72(1H,t),5.26(1H,d),6.94(1H,d),7.08(1H,d),7.21(1H,dd),7.32(1H,s),7.54(1H,d),7.65(1H,d),7.73(1H,d),9.49(1H,s),11.95(1H,s). MS (m/z):361[(M+H) ⁺]
102		NMR(DMSO-d ₆):3.40-3.50(2H,m),3.84(3H,s),4.00(3H,s),4.50-4.58(1H,m),4.72(1H,t),5.26(1H,d),6.93(1H,d),7.07(1H,d),7.20-7.32(2H,m),7.60-7.70(2H,m),7.75(1H,d),9.45(1H,s). MS (m/z):375[(M+H) ⁺]
103		NMR(DMSO-d ₆):3.43(2H,t),4.22(3H,s),4.53(1H,q),4.68(1H,t),5.19(1H,d),7.24(1H,dd),7.34(2H,d),7.42(1H,d),7.67(2H,d),7.89(1H,d),9.38(1H,s),11.60(1H,s). MS (m/z):361[(M+H) ⁺]
104		NMR(DMSO-d ₆):1.95-2.05(2H,m),3.43(2H,t),3.45(2H,t),4.07(2H,t),4.53(1H,d),4.71(2H,t),5.25(1H,d),6.94(1H,d),7.06(1H,s),7.46(1H,d),7.20-7.25(1H,m),7.30(1H,s),7.46(1H,d),7.69-7.75(2H,m),9.39(1H,s),11.97(1H,s),12.13(1H,s). MS (m/z):433[(M+H) ⁺]

表 3 (続き)

105		NMR(DMSO-d6):3.40-3.51(2H,m),4.56(1H,s),4.74(1H,s),5.35(1H,s),7.10(1H,s),7.25(1H,dd),7.48(1H,d),7.61(1H,dd),7.81(1H,d),8.06(1H,d),8.60(1H,d),12.13(1H,s),12.26(1H,s),13.80(1H,brs). MS (m/z):375[(M+H) ⁺]
106		NMR(DMSO-d6):3.49(1H,dd),3.57(2H,s),4.50-5.00(1H,brs),5.35(1H,m),7.23(1H,dd),7.43(1H,s),7.48(1H,d),7.67(1H,d),7.78(1H,d),8.00(1H,dd),8.18(1H,d),10.40(1H,s),11.93(1H,s). MS (m/z):373[(M-H) ⁻]
107		NMR(DMSO-d6):4.50(1H,s),4.95-5.10(1H,brs),7.21(1H,dd),7.32-7.38(3H,m),7.48(1H,d),7.61(2H,d),7.73(1H,d),10.36(1H,s),12.28(1H,s). MS (m/z):343[(M-H) ⁻]
108		NMR(DMSO-d6):1.63(3H,s),5.73(1H,brs),7.22(1H,dd),7.41(1H,d),7.47(1H,d),7.50(2H,d),7.74(2H,d),7.77(1H,d),10.29(1H,s),11.93(1H,s). MS (m/z):359[(M+H) ⁺]
109		NMR(DMSO-d6):4.60(1H,dd),4.66(1H,dd),5.28(1H,d),5.39(1H,d),7.21-7.24(3H,m),7.36(2H,dd),7.40(1H,d),7.47(1H,d),7.67(2H,d),7.77(1H,d),7.84(2H,d),10.22(1H,s),12.29(1H,s),12.77(1H,s). MS (m/z):449[(M-H) ⁻]
110		NMR(DMSO-d6):4.62(1H,d),4.70(1H,d),5.42(1H,brs),5.52(1H,brs),7.09(2H,d),7.21(1H,dd),7.24(2H,d),7.38(1H,d),7.46(1H,d),7.60(2H,d),7.75-7.78(3H,m),10.19(1H,s),11.91(1H,s),12.77(1H,brs). MS (m/z):449[(M-H) ⁻]
111		NMR(DMSO-d6):3.43-3.57(2H,m),4.54-4.59(1H,m),4.85(1H,dd),5.60(1H,d),7.29(1H,dd),7.35(1H,s),7.50(1H,d),7.80(1H,d),8.32(1H,d),8.37(1H,s),10.77(1H,s),12.29(1H,s). MS (m/z):346[(M-H) ⁻]
112		NMR(DMSO-d6):4.42(2H,d),4.54-4.59(2H,m),5.07(1H,d),5.30(1H,d),7.05-7.13(6H,m),7.22(1H,d),7.38(1H,d),7.46(1H,d),7.59(2H,d),7.76(1H,d),10.18(1H,s),11.90(1H,s). MS (m/z):435[(M-H) ⁻]

表 3 (続き)

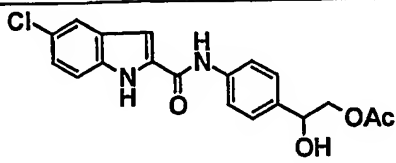
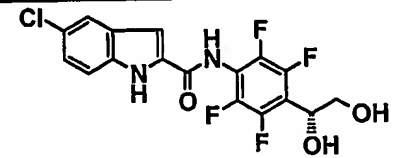
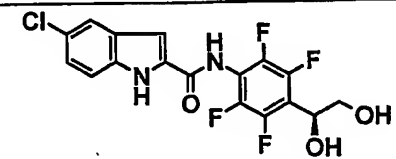
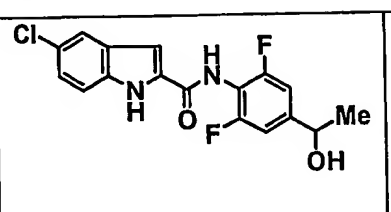
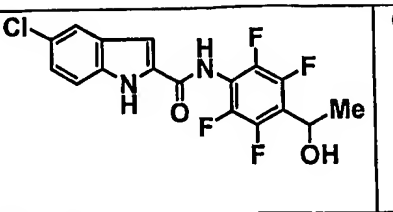
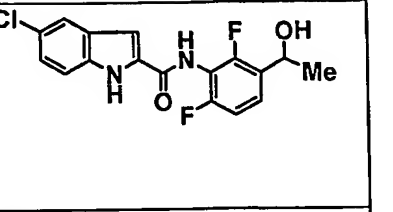
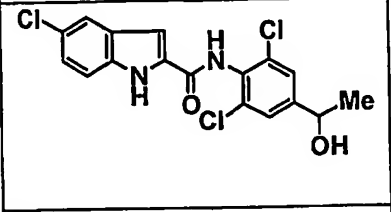
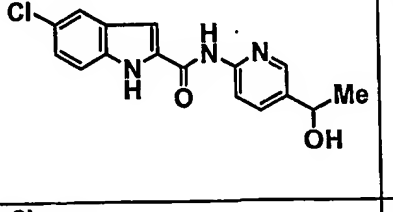
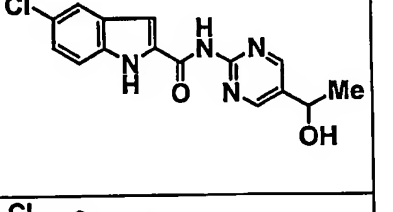
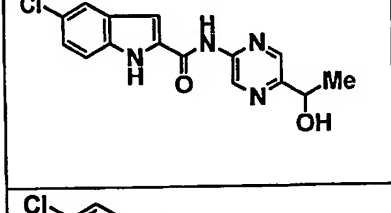
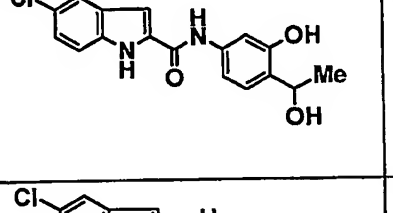
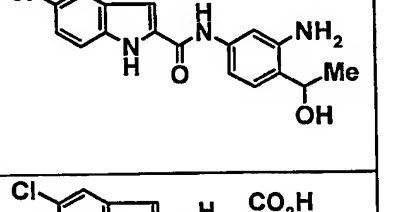
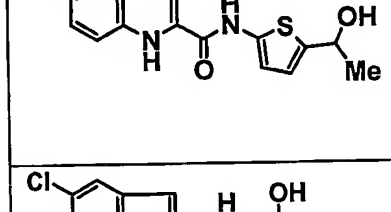
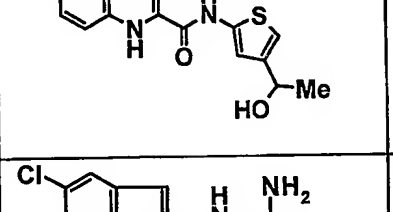
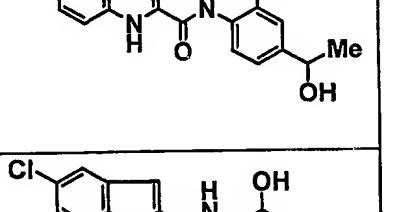
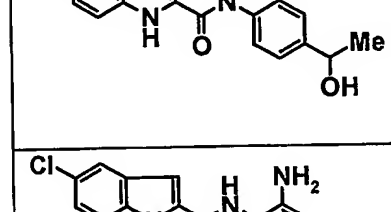
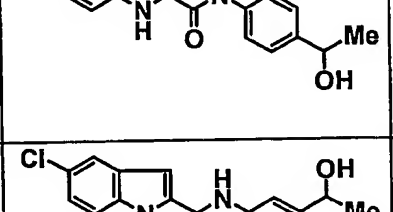
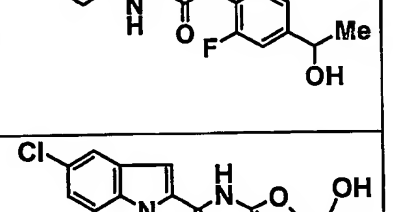
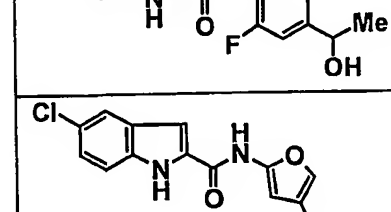
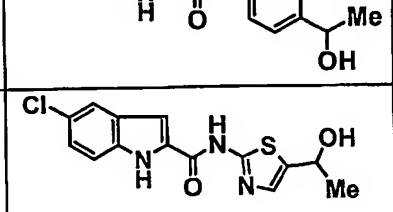
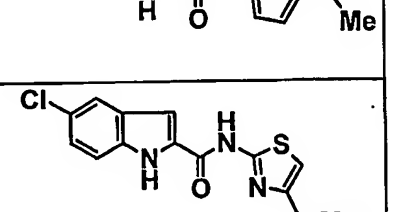
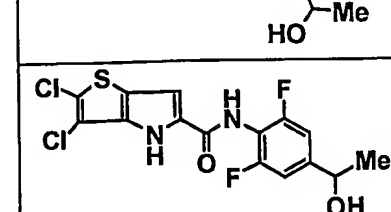
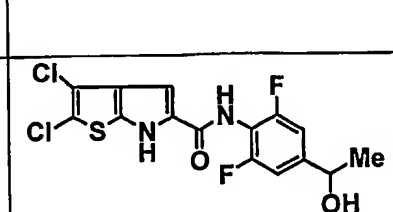
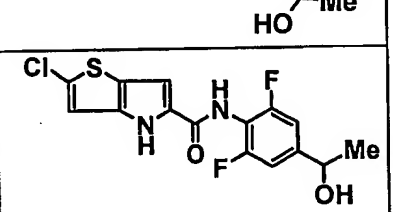

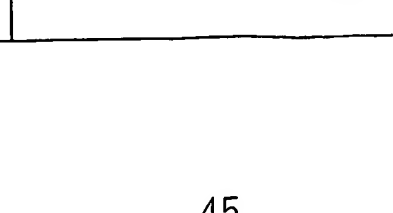
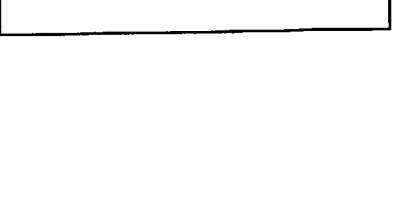
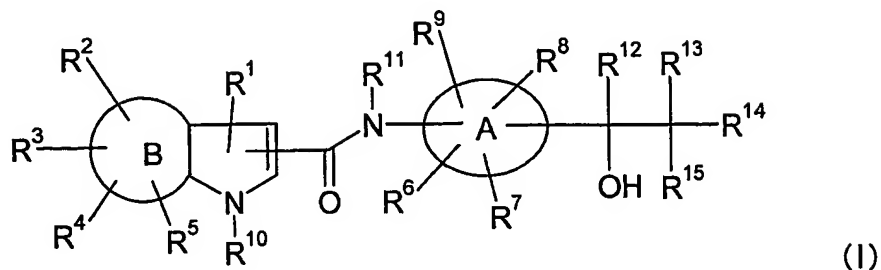
113		NMR(DMSO-d ₆):2.01(3H,s),4.02-4.10(2H,m),4.77(1H,q),5.56(1H,d),7.22(1H,dd),7.35-7.50(4H,m),7.75-7.80(3H,m),10.28(1H,s),11.94(1H,s). MS (m/z):371[(M-H) ⁻]
114		NMR(DMSO-d ₆):3.62-3.80(2H,m),4.94-5.06(2H,m),5.81-5.87(1H,m),7.26(1H,dd),7.42(1H,brs)7.47(1H,d),7.80(1H,d),10.62(1H,s),12.08(1H,s). MS (m/z):403[(M+H) ⁺]
115		NMR(DMSO-d ₆):3.62-3.80(2H,m),4.94-5.06(2H,m),5.81-5.87(1H,m),7.26(1H,dd),7.42(1H,brs)7.47(1H,d),7.80(1H,d),10.62(1H,s),12.08(1H,s). MS (m/z):403[(M+H) ⁺]

表 4

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で示されるアミド誘導体又はその塩。



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。

A環：アリール、又はN、S、Oから選択されるヘテロ原子を1～4個有する5又は6員芳香族ヘテロ環、

B環：ベンゼン、又はチオフェン、

$R^1 \sim R^9$ ：同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、アリール、-O-アリール、-C(=O)-低級アルキル、-CH(OH)-低級アルキル、-C(=O)-アリール、-CH(OH)-アリール、-低級アルキレン-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-COOH、=O、-C(=O)-O-低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、-O-ハロゲン置換低級アルキル、-低級アルキレン-アリール、-O-低級アルキレン-アリール、-O-低級アルキレン-COOH、-O-低級アルキレン-C(=O)-O-低級アルキル、-O-低級アルキレン-C(=O)-NH₂、-O-低級アルキレン-C(=O)-NH-低級アルキル、-O-低級アルキレン-C(=O)-N(低級アルキル)₂、又は-NH-C(=O)-アリール、

R^{10} ：水素原子、又は低級アルキル、

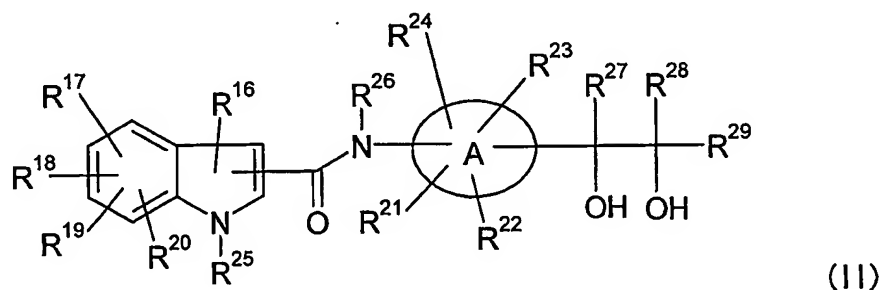
R^{11} ：水素原子、低級アルキル、又は-低級アルキレン-アリール、

$R^{12} \sim R^{15}$ ：同一又は異なって、水素原子、-OH、ハロゲン原子、低級アルキル、-O-低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、-低級アルキレン-OH、-O-アリール、N、S、Oから選択されるヘテロ原子を1～4個有する5又は6員芳香族ヘテロ環、-低級アルキレン-アリール、-低級アルキレン-COOH、-低級アルキレン-C(=O)-O-低級アルキル、-低級アルキレン-C(=O)-NH₂、-低級アルキレン-C(=O)-

NH-低級アルキル、 $-C(=O)-$ 低級アルキル、 $-O-C(=O)-$ 低級アルキル、 $-CH(OH)-$ 低級アルキル、 $-CH(OH)-$ アリール、 $-$ 低級アルキレン $-C(=O)-N$ (低級アルキル)₂、又は $-C(=O)-O-$ 低級アルキル、 $-COOH$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-$ 低級アルキレン $-OH$ 、ハロゲン原子、低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキル、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ から選択される置換基で置換されていても良いアリール、
但し、 R^{13} と R^{14} は炭素原子と一体となって、 $=O$ 、又はシクロアルキルを形成しても良く、また R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は炭素原子と一体となってアリール、又は低級アルキニルを形成しても良い。

2. A環が、ベンゼン、チアゾール、ピラジン、ピリミジン、又はピリジンである、請求の範囲1記載の化合物。

3. 下記一般式(II)で示されるアミド誘導体又はその塩。



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。)

A環：アリール、又はN、S、Oから選択されるヘテロ原子を1～4個有する5又は6員芳香族ヘテロ環、

$R^{16} \sim R^{24}$ ：同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、 $-OH$ 、 $-O-$ 低級アルキル、アリール、 $-O-$ アリール、 $-C(=O)-$ 低級アルキル、 $-C(=O)-$ アリール、 $-CH(OH)-$ アリール、 $-$ 低級アルキレン $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-C(=O)-O-$ 低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、 $-O-$ ハロゲン置換低級アルキル、 $-$ 低級アルキレン $-$ アリール、 $-O-$ 低級アルキレン $-$ アリール、 $-O-$ 低級アルキレン $-COOH$ 、 $-O-$ 低級アルキレン $-C(=O)-O-$ 低級アルキル、 $-O-$ 低

級アルキレン-C(=O)-NH₂、-O-低級アルキレン-C(=O)-NH-低級アルキル、-O-低級アルキレン-C(=O)-N(低級アルキル)₂、又は-NH-C(=O)-アリール、R²⁵、及びR²⁶：同一又は異なって、水素原子、又は低級アルキル、R²⁷～R²⁹：同一又は異なって、水素原子、低級アルキル、-低級アルキレン-OH、アリール、N、S、Oから選択されるヘテロ原子を1～4個有する5又は6員芳香族ヘテロ環、-低級アルキレン-アリール、-低級アルキレン-COOH、-低級アルキレン-C(=O)-O-低級アルキル、-低級アルキレン-C(=O)-NH₂、-低級アルキレン-C(=O)-NH-低級アルキル、又は-低級アルキレン-C(=O)-N(低級アルキル)₂)

4. A環が、ベンゼン、チアゾール、ピラジン、ピリミジン、又はピリジンである、請求の範囲3記載の化合物。

5. A環が、ベンゼンである請求の範囲3記載の化合物。

6. 5-クロロ-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-1H-インドール-2-カルボキサミド、5-クロロ-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,5-ジフルオロフェニル]-1H-インドール-2-カルボキサミド、5-クロロ-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-1H-インドール-2-カルボキサミド、5-クロロ-N-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-インドール-2-カルボキサミド、5-クロロ-N-[5-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド、2,3-ジクロロ-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキサミド、2,3-ジクロロ-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,6-ジフルオロフェニル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキサミドから選択される請求の範囲1記載の化合物。

7. 請求の範囲1に記載される化合物を有効成分とする医薬組成物。

8. グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤である、請求の範囲7記載の医薬組成物。

9. 糖尿病治療剤である請求の範囲8記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05198

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D209/42, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 417/12, 495/04,
A61K31/404, 31/407, 31/427, 31/4439, 31/497, A61K31/506,
A61P3/04, 3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D209/42, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 417/12, 495/04,
A61K31/404, 31/407, 31/427, 31/4439, 31/497, A61K31/506,
A61P3/04, 3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/39384 A1 (PFIZER INC.), 12 December, 1996 (12.12.96), & NO 9601664 A & AU 9654626 A & CZ 9601573 A & SK 9600699 A & KR 97001322 A & SG 44947 A & ZA 9604409 A & EP 832065 A1 & FI 9704436 A & NZ 286460 A & HU 9601475 A & BR 9602542 A & JP 10-511687 A & TW 346485 A & NO 9900405 A & US 6107329 A & CN 1142492 A & CA 2342471 A & EP 1134213 A2	1-9.

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
16 June, 2003 (16.06.03)

Date of mailing of the international search report
01 July, 2003 (01.07.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05198

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/39385 A1 (PFIZER INC.), 12 December, 1996 (12.12.96), & CZ 9601627 A & NO 9602322 A & AU 9654753 A & KR 97001323 A & SK 9600720 A & FI 9704437 A & SG 45481 A & ZA 9604646 A & EP 832066 A1 & BR 9602626 A & HU 9601285 A & JP 11-500445 A & CN 1140709 A & NZ 286736 A & US 2002/0028810 A1 & TW 450961 A & CN 1374082 A	1-9
A	EP 1088824 A2 (PFIZER PROD. INC.), 04 April, 2001 (04.04.01), & JP 2001-131181 A & BR 2000004582 A & US 6399601 B1 & US 2002/183369 A1	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D209/42, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 417/12, 495/04, A61K31/404, 31/407, 31/427, 31/4439, 31/497, A61K31/506, A61P3/04, 3/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D209/42, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 417/12, 495/04, A61K31/404, 31/407, 31/427, 31/4439, 31/497, A61K31/506, A61P3/04, 3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 96/39384 A1 (PFIZER INC.) 1996.12.12 & NO 9601664 A & AU 9654626 A & CZ 9601573 A & SK 9600699 A & KR 97001322 A & SG 44947 A & ZA 9604409 A & EP 832065 A1 & FI 9704436 A & NZ 286460 A & HU 9601475 A & BR 9602542 A & JP 10-511687 A & TW 346485 A & NO 9900405 A & US 6107329 A & CN 1142492 A & CA 2342471 A & EP 1134213 A2	1-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16.06.03

国際調査報告の発送日

01.07.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4 P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 96/39385 A1(PFIZER INC.) 1996.12.12 & CZ 9601627 A & NO 9602322 A & AU 9654753 A & KR 97001323 A & SK 9600720 A & FI 9704437 A & SG 45481 A & ZA 9604646 A & EP 832066 A1 & BR 9602626 A & HU 9601285 A & JP 11-500445 A & CN 1140709 A & NZ 286736 A & US 2002/0028810 A1 & TW 450961 A & CN 1374082 A	1-9
A	EP 1088824 A2(PFIZER PROD. INC.) 2001.04.04 & JP 2001-131181 A & BR 2000004582 A & US 6399601 B1 & US 2002/183369 A1	1-9